



УВЕЛИЧЕНИЕ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ
ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

10/2010

РАБОЧАЯ ВЕРСИЯ ПРОГРАММЫ
ОКТАБРЬ 2010



УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

РАБОЧАЯ ВЕРСИЯ ПРОГРАММЫ
ОКТЯБРЬ 2010



Фонд поддержки научных исследований «Наука за продление жизни» приглашает ученых для разработки комплексной междисциплинарной программы «Увеличение продолжительности жизни человека» с целью изучения механизмов старения организма человека и разработки средств и методов для замедления этих процессов. Предлагаем совместными усилиями выработать единую методологию разработки, структуру, приоритеты и план реализации программы

Михаил Батин

председатель попечительского совета Фонда поддержки научных исследований «Наука за продление жизни»
mi20022@yandex.ru

РАЗЛИЧНЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ И ИХ ВОПЛОЩЕНИЕ В РАМКАХ КОМПЛЕКСНОЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПРОГРАММЫ «УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА»

МЫ ИСХОДИМ ИЗ ТОГО, что увеличение продолжительности жизни, а особенно её здорового периода является абсолютным благом для человека. Однако существующие представления и подходы не привели к значительному продлению его максимальной продолжительности жизни. За счет улучшения условий жизни, медицинских и гигиенических мер удалось увеличить лишь среднюю продолжительность жизни, то есть снизить гибель от случайных причин, некоторых патологий и инфекций. Пролонгирующий жизнь эффект «универсального» вмешательства в процессы старения, которым считают ограничение калорий, для человека остается не доказанным. Также не удалось разработать эффективные биомаркеры старения.

Кроме того, существующие на данный момент геропротекторы оказывают противоречивое действие на продолжительность жизни. Зачастую оно укладывается в пределы горметического диапазона, установленного для неспецифического компенсаторного стресс-ответа (20-30%), что ставит под сомнение их направленное воздействие на механизмы старения.

ТАКИМ ОБРАЗОМ, СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПОДХОДЫ ЯВЛЯЮТСЯ НЕДОСТАТОЧНЫМИ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА И ЗДОРОВОГО ДОЛГОЛЕТИЯ.

В то же время, лавинообразно накапливаются данные о роли определенных генов в регуляции продолжительности жизни модельных животных, о воспроизводимом изменении экспрессии тысяч генов при старении различных тканей в связи с эпигенетическими перестройками, достигнуты фундаментальные успехи в регенеративной медицине (перепрограммирование дифференцированных клеток в стволовые, идентификация контролирующей дифференцировку клеток цитокинов).

Появление новых знаний привели к осознанию необходимости выработки других геронтологических подходов. Мы считаем, что в научном сообществе созрела необходимость создания комплексной междисциплинарной программы по борьбе со старением. Должны быть определены методология разработки, структура программы, принципы взаимодействия участников. Требуется провести критический анализ существующих подходов, идей, предложений. Рассмотрим некоторые из них:

1 ПРИОРИТЕТНЫЙ ПОДХОД

ОТРАЖЕНИЕМ УСПЕХОВ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ геронтологии является «приоритетный подход», предложенный представителями правительства США и ведущими геронтологами на саммите Национального института старения США в сентябре 2008 года в Гейверсберге, штат Мэриленд, который заключается в выделении следующих приоритетов (Sierra, 2009):

ПОИСК маркеров качества здоровья. До настоящего момента в качестве основного показателя замедления старения использовалась продолжительность жизни. Однако само по себе увеличение продолжительности жизни бессмысленно, как считает автор статьи, и даже контрпродуктивно, если одновременно не увеличивать продолжительность здорового периода жизни (healthspan). Для этого необходимо понимать, как, с помощью каких маркеров оценивать продолжительность именно здорового периода жизни.

ИЗУЧЕНИЕ потенциальных различий старения пролиферирующих и постмитотических клеток. Ныне используемые модельные животные (взрослые особи нематод, дрозофил) состоят практически полностью из постмитотических тканей. Необходимо добавить к используемому набору новые организмы, также легко генетически модифицируемые, но имеющие пролиферирующие ткани в зрелом возрасте.

КОНЦЕНТРАЦИЯ внимания исследователей на клеточном ответе на стресс. В настоящее время установлено, что возможность многих организмов быть долгоживущими связана со способностью их клеток иметь адекватную реакцию на стресс.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ иммунной системы в старении. Воспаление играет важную роль в различных возрастзависимых заболеваниях и патологиях. С возрастом количество воспалительных цитокинов увеличивается, что коррелирует с подверженностью различным заболеваниям.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ стволовых клеток. Потенциальное использование стволовых клеток для терапии старения, включая возможное использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, требует значительно более глубокого понимания нормальной биологии стволовых и прогениторных клеток в ходе старения организма.

2 ИНЖЕНЕРНЫЙ ПОДХОД

СЛЕДУЮЩИЙ ПОДХОД - ИНЖЕНЕРНЫЙ, который заключается в том, что, даже не зная фундаментальных причин старения, можно, как считают его разработчики,

резко замедлить или даже сделать старение пренебрежимым, осуществляя своевременную «починку» повреждений, накапливающихся в организме. Примером такого подхода является программа Обри ди Грея SENS (Strategies for Engineered Negligible Senescence – стратегии достижения пренебрежимого старения инженерными методами), которая выделяет 7 типов повреждений и борьбы с ними (de Grey et al., 2002):

ВОСПОЛНЕНИЕ потери клеток. Можно бороться с потерей клеток тремя основными способами. Один из них – «естественное» стимулирование деления клеток. Это подобно тому, как физические упражнения ведут к росту мышечной массы. Другой способ – искусственное введение (например, с помощью инъекций) факторов роста, которые стимулируют деление клеток. Кроме того, возможно внедрение в организм клеток, модифицированных таким образом, чтобы они эффективно делились и восставляли потерю клеток.

ИСПРАВЛЕНИЕ хромосомных aberrаций. Целесообразно предотвратить хромосомные мутации вместо того, чтобы исправлять их. Способ, который предлагает Обри ди Грей – предотвращение удлинения теломер во всем организме, что остановит канцерогенез, однако приведет к необходимости периодической замены всех стволовых клеток.

ИСКЛЮЧЕНИЕ мутаций в митохондриях. Вместо того чтобы исправлять мутации в митохондриях, можно исключить их. Ученые могут сделать копии 13 генов, кодирующих ДНК митохондрии, и внедрить эти копии в хромосомы ядра.

ИЗБАВЛЕНИЕ от накопления ненужных клеток – жировых, стареющих и некоторых типов иммунных клеток. Можно разработать и ввести препарат, который заставит ненужные клетки «покончить жизнь самоубийством», но не затронет другие клетки. Можно стимулировать адресный иммунный ответ для уничтожения ненужных клеток.

РАЗРУШЕНИЕ внеклеточных перекрестных сшивок. Создание химических веществ, разрушающих перекрестные связи между белками, но не затрагивающих другие химические структуры организма.

ОЧИЩЕНИЕ от внеклеточного мусора. Одно из решений — это вакцинация, стимулирующая иммунную систему на поглощение шлаков. Другой подход состоит в использовании небольших молекул для разрушения бляшек-скоплений молекулярного мусора.

ОЧИЩЕНИЕ от внутриклеточного мусора. Нужно позволить клеткам расщеплять внутриклеточный мусор на месте, чтобы он не накапливался. Этого можно добиться за счет привнесения в клетки генов дополнительных ферментов, способных разрушать шлаки, например, позаимствовав их у определенных бактерий.

3 ПРОБЛЕМНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ

ПРОБЛЕМНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД заключается в фокусировке научных исследований на основных проблемах и вопросах биологии старения. Важность данного подхода заключается также в консолидации научного сообщества вокруг дискуссии по ключевым вопросам, в выработке общего понятийного аппарата, в формировании имморталистического мировоззрения (система взглядов, основанная на стремлении максимально отдалить физическую смерть, опираясь на достижения точных, естественных и технических наук).

ПРИВЕДЕМ ПРИМЕРЫ ТАКИХ ВОПРОСОВ С ВАРИАНТАМИ ПОЛУЧЕННЫХ ОТВЕТОВ:

ЧТО ТАКОЕ СТАРЕНИЕ?

- 1) Увеличение вероятности смерти по биологическим причинам.
- 2) Реализации программы самоуничтожения.
- 3) Нарушение гомеостаза на различных уровнях организации живой системы в результате возрастзависимого снижения функциональности систем поддержания постоянства внутренней среды.

ПОЧЕМУ ОРГАНИЗМЫ подвергаются прогрессирующему и необратимому уменьшению физиологических функций в последней части своей жизни?

- 1) Существует программа старения.
- 2) Катастрофическое накопление случайных повреждений.
- 3) Антагонистическая плейотропия (квазипрограмма старения).
1, 2, или 3 в зависимости от вида живого существа.

КАКОВЫ МЕХАНИЗМЫ РАЗЛИЧИЙ ожидаемой продолжительности жизни или скорости старения внутри одного вида и между видами? В результате различий:

- 1) Существующих на разных уровнях регуляции старения (метаболизм, стрессоустойчивость, регенерация тканей и гибель клеток, нейрогуморальная регуляция).
- 2) Возникающих на каждом новом более высоком уровне организации живой системы в ходе эволюции.
- 3) Скорости вступления в репродуктивный возраст.
- 4) Программ антистарения.
- 5) Программ старения.

ПОЧЕМУ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ, такие как ограничение калорийности питания, замедляют начало многих возрастных физиологических и патологических изменений и увеличивают среднюю и максимальную продолжительность жизни животных?

- 1) Гормезис (стимулирующее действие умеренного стресса).
- 2) Замедление метаболизма.
- 3) Замедление развития и скорости вступления в репродуктивный период («диапауза»).
- 4) Снижение токсичных факторов.

УВЕЛИЧИВАЮТ ЛИ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ в организме подверженность болезням, или заболевания развиваются независимо и лишь затем усугубляют проявления старения?

- 1) Да, увеличивают. Нет повода для сомнений.
- 2) Старения самого по себе нет, а есть совокупность патологий.
- 3) Старение есть у всех, а конкретные возрастзависимые заболевания проявляются лишь у части популяции. Поэтому между ними нельзя ставить знак равенства.

НА КАКОМ ЭВОЛЮЦИОННОМ ЭТАПЕ возникло старение или оно сопровождало явление жизни с момента ее появления?

- 1) Вместе с возникновением жизни (начиная с прогеноты).
- 2) С одноклеточных эукариот.
- 3) С унитарных многоклеточных.
- 4) Старение возникает и пропадает в зависимости от вида живого существа.

ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ ПРОЦЕССЫ старения организма следствием старения на клеточном уровне?

- 1) Да, и только.
- 2) Да и не только. Есть тканевой и системный уровни старения.
- 3) Нет. Все определяет системный уровень.

КАКОВА ДОЛЯ генетической обусловленности процессов старения?

- 1) Старение полностью генетически обусловлено.
- 2) Старение обусловлено влиянием факторов внешней среды и стохастическими причинами и в меньшей степени генотипом.
- 3) Среда и генотип в равной степени определяют старение.
- 4) Старение обусловлено переходом преимущественной регуляции и контроля онтогенеза с генетического на системный уровень после вступления в репродуктивный период.



В ЧЕМ ПРИЧИНА существования видов с «пренебрежимым» старением?

- 1) Отсутствие у них программы старения.
- 2) Максимизация механизмов стрессоустойчивости при отсутствии давления естественного отбора в пользу ранней плодовитости.
- 3) Такие животные не существуют.
- 4) Существование у них принципиально иных программ антистарения.

КАК РЕПРОДУКЦИЯ и продолжительность жизни взаимосвязаны друг с другом?

- 1) Существует обратная взаимосвязь продолжительности жизни и репродукции (теории антагонистической плейотропии и одноразовой сомы).
- 2) Когда как. Иногда они взаимосвязаны, иногда – нет.
- 3) Половые гормоны – один из основных регуляторов программированной клеточной смерти.

Возможны иные ответы. Мы считаем, что данный круг вопросов необходимо детализировать, до степени проверяемости в эксперименте. Это дало бы нам возможность сформировать «повестку дня» нерешенных проблем биологии старения.

4 КОНЦЕПЦИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ

ЧАСТЬЮ ПРОБЛЕМО-ОРИЕНТИРОВАННОГО подхода может служить концепция выявления общих закономерностей (предложенная А. Рязановым), основанная на сборе доказанных, верифицированных фактов биологии старения. Приведём пример такого списка для обсуждения и дополнения:

1. Организмы и соматические клетки накапливают повреждения и стареют, а функциональные зародышевые клетки не стареют.
2. Вероятность смерти увеличивается с возрастом по закону Гомперца. Кроме долгожителей.
3. Для каждого вида существует характерная скорость старения. Вероятность смерти человека удваивается каждые 8 лет. Долгожители – исключение.
4. Существуют организмы, которые практически не стареют. У таких организмов вероятность смерти с возрастом не увеличивается.
5. Давление естественного отбора уменьшается с возрастом.
6. Накопление повреждений в белках с возрастом происходит экспоненциально по одному и тому же закону у всех организмов.

7. У различных молодых организмов и в разных органах степень повреждения в белках находится на одинаковом уровне.
8. Не существует убедительных данных, показывающих, что употребление антиоксидантов может влиять на скорость старения.
9. Не найдено веществ, способных существенно замедлить скорость старения или продлить жизнь млекопитающих.
10. Существует корреляция между размером организма и продолжительностью жизни. Как правило, чем крупнее, тем дольше живут.
11. Внутри вида – обратная зависимость: чем меньше, тем дольше живут.
12. Показано, что накопление мутаций в митохондриях сокращает продолжительность жизни, но не влияет на уровень окислительного стресса у мышей.
13. Существуют примеры, когда существенное увеличение уровня окислительного стресса у млекопитающих не сокращает продолжительность жизни.
14. У мышей не найдены гены, включение или выключение которых увеличивает максимальную продолжительность жизни до значения, превышающего максимальную продолжительность жизни диких мышей.
15. Единственным универсальным способом продления максимальной продолжительности жизни является ограничение потребления калорий.
16. Вредные воздействия и яды в малых дозах иногда увеличивают продолжительность жизни.
17. Существует корреляция между массой тела, скоростью метаболизма, скоростью возобновления белков, концентрацией митохондрий и рибосом. Количество циклов возобновления белков на протяжении жизни одинаково для разных организмов.
18. У большинства организмов с возрастом накапливается липофусцин в клетках и тканях.
19. Синдром Вернера во многом напоминает старение. Не существует объяснения этого явления.
20. Удаление теломеразы не влияет на продолжительность жизни мышей.
21. Рак чаще всего сопровождается хромосомными нарушениями.
22. С возрастом увеличивается вероятность заболеть раком, болезнью Альцгеймера, диабетом и множеством других заболеваний.
23. С возрастом, как правило, падает скорость метаболизма и скорость возобновления белков.
24. Нематодам можно продлить жизнь в несколько раз за счет мутаций.
25. Старение напрямую не связано с ограниченным количеством клеточных делений.
26. С возрастом уменьшается устойчивость клеток к стрессу, и увеличивается вероятность апоптоза.
27. Мутации, увеличивающие клеточную устойчивость к стрессу и апоптозу, в ряде случаев приводят к увеличению продолжительности жизни у мышей.
28. Регенеративный потенциал стволовых клеток падает с возрастом.
29. Самки, как правило, живут дольше самцов.



5 ОТМЕНА ПРОГРАММЫ СТАРЕНИЯ

ОТМЕНА ПРОГРАММЫ СТАРЕНИЯ. Ряд исследователей предполагают существование программы старения. И в этом случае – если старение запрограммировано – необходимо определить эту программу и разработать вмешательство для ее отмены. Тогда отпадает необходимость затрат на поиск и устранение каждого из следствий старения в рамках «инженерного» и «приоритетного» подходов. К примеру, Оловников (Olovnikov, 2007) предполагают, что такая «программа старения» определяется «биологическими часами», работу которых регулируют эпифиз и гипоталамус. Однако есть вероятность того, что специализированной программой старения не существует, а имеет место устойчивая «квазипрограмма» (Blagosklonny, 2008) или так называемая «антагонистическая плейотропия» (Williams, 1957), когда ключевые гены, контролирующие метаболизм, рост и развитие организма, имеют побочные отдаленные эффекты, обуславливающие наше старение.

6 СОЗДАНИЕ ЕДИНОЙ СИНТЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ

СОЗДАНИЕ ЕДИНОЙ СИНТЕТИЧЕСКОЙ теории старения в эволюционно-сравнительном аспекте. Единая теория старения должна учитывать множество факторов, важнейшими из которых являются эволюция и сравнительная биология. Формой изложения такой теории может стать, например, набор схем и таблиц, описывающих процессы старения на различных уровнях организации живой материи, для разных типов тканей (пролиферирующих, постмитотичных), для разных видов животных с учётом эволюционного аспекта.

7 МЕТОД ПЕРЕБОРА

ТАК ЖЕ СУЩЕСТВУЕТ ПРЕДЛОЖЕНИЕ провести скрининг 100 000 химических веществ на мышах на предмет их геропротектных свойств (Метод перебора). Авторы этой идеи исходят из того, что простой перебор быстрее приведёт к положительному результату, чем действия, основанные на аналитической работе из-за недостаточного количества знаний и понимания метаболизма человека.

ТОТАЛЬНЫЙ ПОДХОД

ПРИ СОЗДАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ междисциплинарной программы «Увеличение продолжительности жизни человека» Фонд «Наука за продление жизни» исходил из того, что, скорее всего, между всеми перечисленными подходами нет противоречия, и необходимо все их принимать во внимание и подходить к проблеме с разных сторон. Мы также предлагаем рассматривать победу над старением не только как исследовательскую, а прежде всего как технологическую задачу.

ИТАК, ПРОГРАММА «УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА» ПРЕДЛАГАЕТ ТОТАЛЬНЫЙ ПОДХОД, КОТОРЫЙ БУДЕТ, В СВОЮ ОЧЕРЕДЬ, ВКЛЮЧАТЬ В СЕБЯ НЕСКОЛЬКО МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ЗАДАЧ И ПОДХОДОВ, РЕАЛИЗУЕМЫХ В ПРОГРАММЕ. ПРЕДЛАГАЕТСЯ ИХ ОДНОВРЕМЕННОЕ ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ:

РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ИССЛЕДОВАНИЮ СТАРЕНИЯ И СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ. Очевидно, что прорыв в любой области исследований связан с развитием новых технологий и методологических подходов. Необходимо технологическое усовершенствование исследований старения и стрессоустойчивости с привлечением новых инструментальных и биоинформационных методов наравне с поиском новых модельных систем. Поскольку старение является системным заболеванием, приоритетными должны стать разработки методов популяционных исследований возрастзависимых изменений на уровне целых метаболомов, протеомов, геномов, эпигеномов и физиомов. На данном этапе также необходимо развитие и применение универсального языка для описания установленных фактов, результатов экспериментов, протоколов исследований. В настоящий момент это представляется большой проблемой, поскольку отсутствует общепризнанное определение, как самого старения, так и здорового долголетия и возрастзависимых патологий.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ И СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ У МОДЕЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ. В настоящее время геронтология находится на этапе интенсивного накопления новых данных. На этом этапе необходимо провести инвентаризацию и экспериментальную апробацию всех идей о природе старения, уже имеющихся на данный момент. Наряду с изучением системных изменений (уровней цитокинов, гормонов, метаболитов, поврежденных структур), необходимо уделять особое внимание тканеспецифичным особенностям старения и стрессоустойчивости, а также отличиям старения стволовых, пролиферирующих и постмитотических соматических клеток.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭВОЛЮЦИОННЫХ И СРАВНИТЕЛЬНЫХ АСПЕКТОВ СТАРЕНИЯ И АНТИСТАРЕНИЯ. Естественным шагом после выявления новых механизмов старения у модельных животных является поиск их аналогов у человека. Однако не менее важными являются межвидовые сравнения у близких видов, резко различающихся по максимальной продолжительности жизни, а также сравнение между отдаленными эволюционными группами для выявления наиболее консервативных механизмов и проявлений старения. Помимо этого, необходимо исследовать различия процесса старения между индивидуумами одного вида, в том числе стохастические (на фоне одинакового генотипа и выровненных внешних условий среды). Данный этап должен закончиться созданием единой теории старения в эволюционно-сравнительном аспекте.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И АНТИСТАРЕНИЯ. Полученный на предыдущих этапах огромный массив знаний должен быть подвергнут комплексному биоинформационному анализу, включая: моделирование молекулярных систем регуляции старения (генных сетей метаболизма, систем стресс-ответа, взаимодействия стволовых клеток и их ниш, механизмов нейрогуморальной регуляции); разработку математических моделей возрастзависимого изменения гомеодинамики различных систем организма; создание моделей старения для разных уровней интеграции биосистем (молекулярного, клеточного, органно-тканевого, системного, организменного); математическое моделирование конкретных возрастзависимых патологий.

ВЫЯВЛЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ТОЧЕК ДЛЯ ПРИЛОЖЕНИЯ ВМЕШАТЕЛЬСТВ. Моделирование процессов старения и антистарения позволит создать подробную концептуальную модель старения, при помощи которой можно будет «кластеризовать» наиболее уязвимые с точки зрения надежности и наиболее доступные для вмешательства процессы и системы. Этот этап должен завершиться созданием дорожной карты отмены старения. Для того чтобы понять, что конкретно необходимо сделать, чтобы победить старение, нужно разбить эту сложнейшую задачу на некоторое небольшое количество подзадач, каждая из которых в свою очередь должна быть разбита на некоторое небольшое количество подзадач. Таким образом, получится многоуровневая структура, описывающая конкретные шаги, которые необходимо предпринять для того, чтобы отменить старение.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВМЕШАТЕЛЬСТВ. Любые методы вмешательства (генно-инженерные, фармакологические, внешнесредовые) не могут в полной мере применяться в отсутствие методов оценки их эффективности. С этой целью необходим поиск точных биомаркеров старения и методов оценки биологического возраста индивидуума. В конечном итоге потребуются создание систем дифферен-

циальных уравнений, позволяющих предсказывать эффективность тех или иных вмешательств в процессы старения.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ И АНТИСТАРЕНИЯ. Выявление ключевых точек для вмешательств и разработка методов оценки их эффективности позволят вплотную подойти к созданию технологий самих вмешательств, что приведет в конечном итоге к увеличению максимальной продолжительности жизни человека при сохранении здоровья.

**ТАКИМ ОБРАЗОМ,
СОЗДАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПРОГРАММЫ «УВЕЛИЧЕНИЕ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА»
ВЫЗВАНО НЕОБХОДИМОСТЬЮ КООРДИНАЦИИ
ИНДИВИДУАЛЬНЫХ УСИЛИЙ
РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ,**

которые соприкасаются с различными аспектами старения на молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, системном и популяционном уровне в рамках биохимических, генетических, экологических, демографических и медицинских исследований. Реализация тотального подхода позволит осуществить моделирование процесса старения на разных уровнях интеграции биосистем и разработать комплекс практических мер по борьбе со старением.

МЫ ПРЕДЛАГАЕМ ВАШЕМУ ВНИМАНИЮ ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ В ПРОГРАММУ «УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА» И ПРИГЛАШАЕМ ЭКСПЕРТОВ К СОТРУДНИЧЕСТВУ В РАБОТЕ НАД СОЗДАНИЕМ СТРАТЕГИИ ПОБЕДЫ НАД СТАРЕНИЕМ.

МИХАИЛ БАТИН
организатор программы
«Увеличение продолжительности
жизни человека»
mi20022@yandex.ru



ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ПРОГРАММЫ

**ГЛАВНАЯ ЦЕЛЬ –
РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ НАУЧНЫХ МЕТОДОВ
ДЛЯ СУЩЕСТВЕННОГО ПРОДЛЕНИЯ ПЕРИОДА
ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА**

ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАДАЧИ:

1. Исследование фундаментальных механизмов старения
2. Разработка методов вмешательства в процесс старения с целью его замедления
3. Практическое применение результатов научных разработок для существенного продления периода здоровой жизни человека

ПОЭТАПНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

1. Составление комплексного междисциплинарного плана исследований механизмов старения
2. Определение необходимых форм и методов международного сотрудничества для реализации плана
3. Получение гарантий финансирования исследований за счет национальных бюджетов и частных инвесторов
4. Заключение международного соглашения о сотрудничестве в исследовании старения
5. Реализация плана, решение его приоритетных задач

СОДЕРЖАНИЕ

РАБОЧАЯ ВЕРСИЯ ПРОГРАММЫ ОКТАБРЬ 2010

РАЗДЕЛ 1 Старение и эволюция	19	РАЗДЕЛ 11 Эпидемиология и биодемография старения и возраст-зависимых заболеваний	75
РАЗДЕЛ 2 Аспекты молекулярной генетики, связанные со старением и продолжительностью жизни	23	РАЗДЕЛ 12 Микроэкология и старение	81
РАЗДЕЛ 3 Клеточное старение и репликативное старение	27	РАЗДЕЛ 13 Репродукция и старение	87
РАЗДЕЛ 4 Стволовые клетки и старение	31	РАЗДЕЛ 14 Влияние окружающей среды на старение	91
РАЗДЕЛ 5 Гормезис	41	РАЗДЕЛ 15 Поиск и разработка геропротекторов	95
РАЗДЕЛ 6 Рак и старение	47	РАЗДЕЛ 16 Идентификация молекулярных маркеров старения	99
РАЗДЕЛ 7 Метаболизм и метаболические аспекты старения и продолжительности жизни	55	РАЗДЕЛ 17 Математическое моделирование долголетия и старения	103
РАЗДЕЛ 8 Иммунитет и старение	61	РАЗДЕЛ 18 Перспективы биоинформатики в изучении старения и долгожительства	107
РАЗДЕЛ 9 Эндокринологические аспекты старения	65		
РАЗДЕЛ 10 Эпигенетические механизмы старения и возраст-зависимых заболеваний	71		

СТАРЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ

С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭВОЛЮЦИОННОГО УЧЕНИЯ, старение является эмерджентным феноменом, имеющим место прежде всего в защищенной среде, которая позволяет выживать за пределами естественной продолжительности жизни в природных условиях. Естественная продолжительность жизни вида, называемая «эссенциальной продолжительностью жизни» (ЭПЖ) – или «срок гарантии» – время, необходимое для достижения указанной Дарвином цели жизни, с точки зрения успешного воспроизводства для осуществления преемственности поколений. Виды, которые переживают быстрое половое созревание и раннее начало воспроизводства с большим репродуктивным потенциалом, обычно имеют короткую ЭПЖ, в то время как медленное половое созревание, позднее начало воспроизводства и небольшой репродуктивный потенциал вида обычно соответствуют долгой ЭПЖ.

Новые эволюционистские толкования дали начало понятию «пост-репродуктивной генетики» в качестве объяснения разных биологических ролей, выполняемых в разном возрасте одними генетическими вариантами.

Понимание старения в контексте эволюционной основы характерных черт истории жизни разных видов необходимо для разработки видоспецифичных воздействий, направленных на борьбу со старением.

(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УЖЕ УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Межвидовые и внутривидовые колебания продолжительности жизни
- 1.2. Незначительное, быстрое и прогрессирующее старение
- 1.3. Теории эволюции старения и долгожительства
- 1.4. Генетический отбор с помощью замедленного воспроизводства для увеличения продолжительности жизни

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Как обосновать гипотезу и модели «эволюции старения» с точки зрения молекулярной механики?
- 2.2. Каковы механизмы меж- и внутривидовых колебаний продолжительности жизни?
- 2.3. Можно ли расширить/экстраполировать изучение молекулярных механизмов, управляющих продолжительностью жизни долгоживущих организмов, для увеличения продолжительности жизни человека?
- 2.4. Целесообразно ли увеличение продолжительности жизни человека? Каков прогноз возможной биологической эволюции человека в данном контексте?
- 2.5. Какова эволюционная цена увеличения продолжительности жизни?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Анализ пределов изменчивости и эволюционных табу в контексте возможной элиминации старения
 - 3.1.1. Возможность нестарения как одно из эволюционных табу
 - 3.1.2. Анализ доступных версий классификаций пределов изменчивости и эволюционных табу
 - 3.1.3. Оценка ограничений биологической эволюции человека
- 3.2. Оценка биологических различий долгоживущих животных в контексте возможных постэффектов увеличения продолжительности жизни человека – в особенности скорости роста населения и смены поколений
 - 3.2.1. Сбор данных о разнообразии долгоживущих видов
 - 3.2.2. Скорость популяционного роста долгоживущих организмов
 - 3.2.3. Сбор данных о смене поколений в популяциях долгоживущих организмов

- 3.2.4. Оценка других биологических отличий долгоживущих организмов, которые могут быть важны для понимания постэффектов увеличения продолжительности жизни человека.
- 3.3. Оценка закономерностей в возрастных изменениях в процессе эволюции организмов. Критический обзор примеров «нестареющих» организмов
 - 3.2.1. Подробное рассмотрение соотношения между естественной эволюцией старения и направленной эволюцией
 - 3.2.2. Характеризация старения организмов с разными уровнями организации
 - 3.2.3. Систематизация примеров «нестареющих» организмов в соответствии с общими законами разнообразия животных для определения тенденций эволюции старения
 - 3.2.4. Оценка достоверности сообщений о наличии «нестареющих» организмов
- 3.4. Оценка возможных изменений в биосфере в случае реализации программ элиминации старения человека
 - 3.4.1. Оценка основных тенденций современных изменений биосферы (деградация природных комплексов, рост популяций, увеличение количества технических объектов).
 - 3.4.2. Оценка возможных изменений в биосфере в случае реализации программ элиминации старения человека
- 3.5. Оценка феномена старения видов
 - 3.5.1. Характеризация основных интерпретаций исчезновения видов по причине биосферной эволюции.
 - 3.5.2. Оценка старения вида *Homo sapiens*
 - 3.5.3. Воздействие элиминации старения индивидуума на старение вида

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ-ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

- Б.1. РАЗРАБОТКА ЭВОЛЮЦИОННЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ПОСТ-ГЕНЕТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ
- Б.2. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ, ОСНОВАННЫХ НА АНАМНЕЗЕ ЖИЗНИ, БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ РАЗНЫХ ВИДОВ
- Б.3. ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА В РАМКАХ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ИСТОРИИ



АСПЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ, СВЯЗАННЫЕ СО СТАРЕНИЕМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ

СОГЛАСНО ЭВОЛЮЦИОННЫМ ТЕОРИЯМ старения и продолжительности жизни не существует каких-либо геронтогенов, единственным назначением которых было бы инициирование процесса старения и предопределение продолжительности жизни индивидуума. Однако гены все же оказывают влияние на процесс старения и продолжительность жизни, при этом детерминирующим фактором является определенная комбинация генов, условий окружающей среды и случайности. Считается, что доля генов в наследственной продолжительности жизни составляет примерно 25%. На уровне отдельных видов роль генов, в основном, состоит в создании гомеодинамического пространства для обеспечения продолжительности жизни, которая была бы достаточна для успешного воспроизводства в соответствии с эволюционной историей данного вида. Полигенетическая природа характерных особенностей жизненной истории и способности к выживанию обуславливает ряд проблем, связанных с исследованиями процесса старения и разработкой методов медицинского вмешательства.

(А) АСПЕКТЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. РАНЕЕ УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Эволюционная сущность генов, связанных с процессом старения и продолжительностью жизни
 - 1.1.1. Гены, обеспечивающие достаточную продолжительность жизни
 - 1.1.2. Виртуальные геронтогены
- 1.2. Спонтанные и индуцированные генетические мутации, связанные с процессом старения и продолжительностью жизни:
 - 1.2.1. у дрожжей
 - 1.2.2. у *C. elegans*
 - 1.2.3. у *Drosophila*
- 1.3. Гены, регулирующие репликативное старение
- 1.4. Мутации генома человека, ускоряющие процесс старения
 - 1.4.1. прогерия (синдром Гетчинсона-Гилфорда)
 - 1.4.2. синдром Вернера
- 1.5. Трансгенные манипуляции по увеличению продолжительности жизни
 - 1.5.1. Дрожжи
 - 1.5.2. *C. elegans*
 - 1.5.3. *Drosophila*
 - 1.5.4. Крысы и мыши
- 1.6. Гены, ассоциируемые с увеличенной продолжительностью жизни
 - 1.6.1. Долгожители (сто лет и более)
 - 1.6.2. Гомозиготные и гетерозиготные близнецы

А.2. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО РЕШИТЬ

- 2.1. Сколько генов необходимо для эффективного гомеодинамического пространства?
- 2.2. Какова иерархия генов при их сохранении и репарации?
- 2.3. Какие гены непосредственно влияют на скорость старения, а какие – только опосредованно?
- 2.4. Каковы ассоциации в масштабе генома, связанные с процессом старения и продолжительностью жизни?
- 2.5. Каким образом генный полиморфизм влияет на функциональную способность в ходе старения?
- 2.6. Каковы генетические маркеры здоровья?
- 2.7. Можно ли предсказать продолжительность жизни индивидуума?

А.3. НАУЧНЫЕ ФАКТЫ, ВСЕ ЕЩЕ ТРЕБУЮЩИЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ

- 3.1. Дальнейшая идентификация генов, обеспечивающих продолжительность жизни у животных и человека
 - 3.1.1. Метаболические пути реакции на стресс
 - 3.1.1.1. Белки-шапероны
 - 3.1.1.2. Аутофагия
 - 3.1.1.3. Антиоксиданты
 - 3.1.1.4. Репарация ДНК
 - 3.1.1.5. Воспаление
 - 3.1.2. Регуляторы скорости метаболизма
 - 3.1.2.1. Инсулиновая чувствительность
 - 3.1.2.2. Сиртуиновая чувствительность
 - 3.1.2.3. Митохондриальный перенос электронов
 - 3.1.2.4. Синтез белков
 - 3.1.2.5. Модификации белков
 - 3.1.2.6. Деградация белков
- 3.2. Генный полиморфизм, связанный с продолжительностью жизни, и его влияние на функциональность:
 - 3.2.1. У здоровых и больных пожилых людей
 - 3.2.2. При генетических взаимодействиях и компенсации
 - 3.2.3. Влияние популяционных различий на генный полиморфизм, связанный с продолжительностью жизни
- 3.3. Генетические показатели слабости и восприимчивости к заболеваниям
 - 3.3.1. Гены, поддерживающие гомеодинамическое пространство
 - 3.3.2. Гены, определяющие мускульную силу и мускульную массу
- 3.4. Генетические показатели, определяющие психическое здоровье и хорошее самочувствие при старении
 - 3.4.1. Гены, обеспечивающие кратковременную память
 - 3.4.2. Гены, обеспечивающие долговременную память
 - 3.4.3. Гены, обеспечивающие преодоление депрессии и эмоциональной лабильности
- 3.5. Реорганизация генных сетей
 - 3.5.1. Генные сети, регулирующие реакцию на стресс
 - 3.5.2. Генные сети, регулирующие окислительно-восстановительные процессы
 - 3.5.3. Генные сети, регулирующие клеточный цикл
 - 3.5.4. Генные сети, регулирующие апоптоз
 - 3.5.5. Генные сети, регулирующие антиоксидантную защиту
 - 3.5.6. Генные сети, регулирующие гомеостаз глюкозы
 - 3.5.7. Генные сети, регулирующие липидный метаболизм



- 3.5.8. Генные сети, регулирующие возрастные патологии
- 3.5.9. Генные сети, регулирующие суточный ритм
- 3.5.10. Генные сети, регулирующие иммунный ответ
- 3.5.11. Нейроэндокринные сигнальные пути

(B) АСПЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ И КОММЕРЧЕСКОЙ ЦЕННОСТЬЮ

В.1. ИНДИВИДУАЛЬНО ПОДОБРАННАЯ ТЕРАПИЯ

- 1.1. Определение генетических профилей, обеспечивающих здоровье, выживание и высокую продолжительность жизни, и разработка персональной программы медицинского вмешательства
- 1.2. Консультирование по снижению/преодолению последствий присутствия определенных генетических маркеров, основанное на определении генетических профилей

В.2. МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ ПОСРЕДСТВОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ, НУТРИЦЕВТИКОВ И ЛЕКАРСТВ В ЦЕЛЯХ:

- 2.1. нейтрализации генетически обусловленной недостаточности для увеличения продолжительности здоровой жизни
- 2.2. усиления генетически обусловленных возможностей для увеличения продолжительности здоровой жизни

В.3. РАЗРАБОТКА НАНОЧИПОВ ДЛЯ АНАЛИЗА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ К ГЕРОПРОТЕКТОРАМ И ПИЩЕВЫМ ДОБАВКАМ

В.4. ПОПУЛЯЦИОННО-НАПРАВЛЕННЫЕ МЕТОДЫ ДЛЯ РЕТРОСПЕКТИВНОГО И ПОТЕНЦИАЛЬНОГО АНАЛИЗА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЕЙ

Раздел 3

КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ И РЕПЛИКАТИВНОЕ СТАРЕНИЕ

В СОВРЕМЕННОЙ БИОГЕРОНТОЛОГИИ термины «клеточное старение», «старение клеток» или «репликативное старение» подразумевают исследование нормальных диплоидных клеток в культуре, которые при серийном субкультивировании претерпевают множество изменений, достигающих кульминации в окончательном прекращении клеточного деления. Этот процесс клеточного старения *in vitro* преимущественно известен как эффект Хайфлика, а ограниченный потенциал деления нормальных клеток называется пределом Хайфлика. Система Хайфлика – система старения нормальных диплоидных дифференцированных клеток в культуре, по подтвержденным данным, лежит в основе выработки клеточного и молекулярного понимания общего процесса старения. Утрата пролиферативной способности клеток любого типа оказывает повреждающее воздействие на функционирование и выживание всего организма. Наличие полностью состарившихся или почти состарившихся гетерогенных клеток *in vivo* может способствовать нарушению нормальной деятельности других тканей путем выработки повреждающих сигналов, а также может способствовать росту других предраковых и раковых клеток и стимулировать его.

(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Общая встречаемость предела Хайфлика в нормальных диплоидных дифференцированных клетках
- 1.2. Молекулярная основа предела Хайфлика
 - 1.2.1. Прогрессирующая потеря глобального метилирования ДНК
 - 1.2.2. Прогрессирующая потеря теломер
- 1.3. Природа репликативного старения – регулирование точек контроля
- 1.4. Виды трансформации и иммортализации клеток
- 1.5. Структурные и функциональные изменения в клетках при старении
 - 1.5.1. Снижение скорости пролиферации и роста клеток
 - 1.5.2. Снижение подвижности клеток
 - 1.5.3. Снижение стрессовой реакции
 - 1.5.4. Увеличение чувствительности к токсинам и радиации
 - 1.5.5. Изменение цитоскелета и морфологии клетки
 - 1.5.6. Увеличение количества лизосомных остаточных телец и другого дебриса
- 1.6. Биохимические изменения в клетках при старении
 - 1.6.1. Уменьшение содержания и активности многих ферментов
 - 1.6.2. Увеличение содержания и активности многих ферментов
 - 1.6.3. Сокращение производства и оборота АТФ
- 1.7. Молекулярные изменения в клетках при старении
 - 1.7.1. Аккумуляция повреждений в ядерных и митохондриальных ДНК
 - 1.7.2. Аккумуляция аномальных белков
 - 1.7.3. Измененная экспрессия гена (мДНК уровни)
 - 1.7.4. Измененная экспрессия белков

А.2. ОСНОВНЫЕ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

- 2.1. Существуют ли репликативно старые клетки *in vivo*?
- 2.2. Как старые клетки влияют на окружающие ткани?
- 2.3. Имеет ли прогрессирующее старение клеток физиологические последствия?

- 2.4. Какова функциональная значимость конкретных молекулярных повреждений?
- 2.5. Какова природа белковых взаимодействий при старении?
- 2.6. Является ли утрата теломер специфичной для типов клеток или хромосомам?
- 2.7. Вызывает ли повторная пролиферация стволовых клеток какие-либо возрастные изменения?
- 2.8. Каковы оптимальные условия культивирования *in vivo* для нормальных клеток?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Существование предстарых и старых клеток *in vivo*
 - 3.1.1. Определение и визуализация клеток на разных возрастных уровнях *in vitro* и *in vivo*
 - 3.1.2. Установление функционального возраста клеток *in vitro* и *in vivo* с помощью функциональных биомаркеров
 - 3.1.3. Коррелирование соотношения старых клеток со степенью физиологического нарушения
- 3.2. Программированная клеточная смерть – апоптоз и старение
 - 3.2.1. Наличие спонтанного или индуцированного апоптоза в стареющих клетках
 - 3.2.2. Последствия редуцированного апоптоза в старых клетках
- 3.3. Молекулярное повреждение и гетерогенность при клеточном старении
 - 3.3.1. Коррелирование разных видов повреждений ядерных ДНК со специфическими последствиями
 - 3.3.2. Коррелирование разных видов повреждений митохондриальных ДНК со специфическими последствиями
 - 3.3.3. Межмолекулярная иерархия до уязвимости и повреждения
 - 3.3.4. Подробные протеомические паттерны при клеточном старении
 - 3.3.5. Подробные паттерны пост-трансляционной модификации при клеточном старении
 - 3.3.6. Подробные паттерны некодирующих спонтанных и индуцированных РНК при клеточном старении
 - 3.3.7. Генетические сети и профили при клеточном старении
 - 3.3.8. Профили и сигнатуры взаимодействий белок-белок при клеточном старении
 - 3.3.9. Сетевые нарушения и образование незаконных сетей при клеточном старении
 - 3.3.10. Воздействие аккумуляция повреждений в транскрипционных факторах на экспрессию последующих генов. Значение митохондриальной гетерогенности



- 3.3.11. Изменение профилей стрессовой реакции при клеточном старении
- 3.3.12. Немедленные и замедленные отклики на стресс при клеточном старении
- 3.4. Клинические применения клеточного старения
 - 3.4.1. Селективная индукция старения при опухолях на ранних и поздних стадиях
 - 3.4.2. Селективная реактивация теломеразы в старых клетках
 - 3.4.3. Определение длины теломер для установления биологического возраста
 - 3.4.4. Определение активности теломеразы для диагностики рака
 - 3.4.5. Старение клеток роговицы и полости рта в результате независимого от теломер пути
 - 3.4.6. Старение клеток в несбалансированных популяциях Т-клеток
 - 3.4.7. Клеточное старение при саркопении
 - 3.4.8. Клеточное старение при остеопорозе
 - 3.4.9. Ангиогенез и старение эндотелиальных клеток
 - 3.4.10. Старческая ретинопатия и старение
 - 3.4.11. Старение клеток и хроническое воспаление

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ-ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

- Б.1. КОМПЛЕКТЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАРЫХ КЛЕТОК С ЦЕЛЬЮ УСТАНОВЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
- Б.2. КОМПЛЕКТЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР И ВЕРОЯТНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ
- Б.3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ ХАЙФЛИКА ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ НОВЕЙШИХ ПРОТИВОВОЗРАСТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ЦЕЛЬЮ НУТРИЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- Б.4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ ХАЙФЛИКА ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ НОВЕЙШИХ ПРОТИВОВОЗРАСТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ЦЕЛЬЮ КОСМЕТИЧЕСКИХ РАЗРАБОТОК
- Б.5. СКРИНИНГ И ТЕСТИРОВАНИЕ НОВЕЙШИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ЛУЧШЕГО ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН, АНГИОГЕНЕЗА И ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ
- Б.6. РАЗРАБОТКА МУЛЬТИКУЛЬТУРНЫХ СИСТЕМ КАК ЭКВИВАЛЕНТОВ ТКАНИ *IN VITRO* ДЛЯ СКРИНИНГА ЛЕКАРСТВ



СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И СТАРЕНИЕ

УНИВЕРСАЛЬНАЯ ПРИРОДА и присутствие стволовых клеток стали как маяком, так и трудностью. Именно этот кажущийся бесконечным потенциал стволовых клеток самообновляться, дифференцироваться в различные типы клеток и участвовать в репарации и регенерации тканей делает их такими привлекательными для исследования старения и методов воздействия. В настоящее время стволовые клетки формируют основу так называемой регенеративной медицины. Это происходит потому что фундаментальные причины старения тела, органов и тканей кроются в старении клеток и макромолекул в них. В то время как большое количество информации по стволовым клеткам, их нишам и различным функциональным способностям было собрано во время исследований животных, мы по-прежнему далеки от понимания их молекулярных механизмов и сложных отношений в человеческом теле, расположении и специфическом типе клеток. Аналогичным образом, предстоит многое узнать о старении ниш стволовых клеток и их отношениях в меняющихся микроокружениях. Вместе с тем, эта область основанных на стволовых клетках антивозрастных воздействий является многообещающей и быстро развивающейся.



(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Гипотеза о нише стволовых клеток и подтверждение ее присутствия
 - 1.1.1. Показано для *C. elegans*
 - 1.1.2. Показано для *Drosophila*
 - 1.1.3. Примеры дискретных «ниш» проложили путь к определению и характеристике ниш стволовых клеток у позвоночных
 - 1.1.4. Стромальные ниши
 - 1.1.5. Эпителиальные ниши
- 1.2. Стратегии и методы для определения стволовых клеток и предполагаемых ниш
 - 1.2.1. Методы линейного отслеживания – определение популяций стволовых клеток в таких тканях как:
 - 1.2.1.1. Нервная система
 - 1.2.1.2. Гонады
 - 1.2.1.3. Пищеварительная система
 - 1.2.1.4. Кожа
 - 1.2.1.4.1. Такие микроокружения как эпидермис
 - 1.2.1.4.2. Волосяные фолликулы
 - 1.2.1.4.3. Сальные железы
 - 1.2.1.5. Пищеварительная система (крипты толстого кишечника)
 - 1.2.2. Трансплантация отдельных клеток - на основании чего выделение клеток с помощью метода FACS вместе с трансплантацией позволило определить стволовые клетки в таких твердых тканях как:
 - 1.2.2.1. Семенники
 - 1.2.2.2. Мышцы
 - 1.2.2.3. Грудь
 - 1.2.2.4. Простата
 - 1.2.3. Изображение взаимодействия ниш стволовых клеток в реальном масштабе времени позволило определить ниши стволовых клеток в:
 - 1.2.3.1. Яичниках *Drosophila*
 - 1.2.3.2. Нейробластах *Drosophila*
 - 1.2.3.3. Семенниках мышей
- 1.3. Функциональная характеристика ниши
 - 1.3.1. Абляция
 - 1.3.2. Экспансия

- 1.3.3. Репарация
 - 1.3.4. Исследования приобретения и утраты функций показали, что кроветворные стволовые клетки (КСК) получают информацию от различных клеток, таких как:
 - 1.3.4.1. Эндостеальные
 - 1.3.4.2. Эндотелиальные
 - 1.3.4.3. Адвентициальные
 - 1.3.4.4. Адипоциты
 - 1.3.4.5. Другие поддерживающие клетки
 - 1.3.5. Регенерация тканей
 - 1.3.6. Участие генетических факторов
 - 1.3.7. Роль в заболеваниях
 - 1.3.8. Роль в раковых заболеваниях
- 1.4. Отношения со старением – внутренние изменения в стволовых клетках
 - 1.4.1. Поддержание пролиферативной способности
 - 1.4.2. Поддержание реактивности
 - 1.4.3. Поддержание регуляции клеточного цикла
 - 1.5. Отношение со старением – изменения в функции ниши
 - 1.5.1. Редуцированный гомеостаз тканей
 - 1.5.2. Редуцированная репарационная способность
 - 1.5.3. Редуцированная регенеративная способность

А.2. ОСНОВНЫЕ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

- 2.1. Переживают ли стволовые клетки какие-либо внутренние возрастные изменения, такие как наличие и накопление молекулярного повреждения?
- 2.2. В чем заключаются эти изменения в нишах стволовых клеток в процессе старения и как они прямо соотносятся с утратой регенеративного и репаративного потенциала?
- 2.3. В каких отношениях находятся раковые стволовые клетки с болезнью и старением?
- 2.4. Можем ли мы изучать молекулярные механизмы иммортальных стволовых клеток человека, независимо от ниши, для определения мишеней и моделей исследований по борьбе со старением?
- 2.5. Могут ли стволовые клетки восстанавливать функции органов или тканей, независимо от состояния других частей тела?
- 2.6. Можно ли производить индуцированные плюрипотентные стволовые клетки из клеток, полученных в любом возрасте?



- 2.7.** Как конвертировать индуцированные плюрипотентные стволовые клетки в специфические типы клеток в контексте старения?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1.** Изучение стволовых клеток и их специфических ниш: «старение» как процесс утраты регенеративного потенциала организма и проявления фенотипа старения
- 3.1.1.** Генетические характеристики региональных стволовых клеток в процессе старения организма
- 3.1.1.1.** Гены, определяющие регенеративный потенциал стволовых клеток, включая:
- 3.1.1.1.1.** гены, регулирующие клеточный цикл (pRB/p53)
 - 3.1.1.1.2.** гены, определяющие структуру клеточных и ядерных скелетов (коллаген, ламин A/C)
 - 3.1.1.1.3.** гены системы интерферонов, относящиеся к семейству IGF ,
 - 3.1.1.1.4.** МАП - киназы
 - 3.1.1.1.5.** антиоксидантные защитные гены
 - 3.1.1.1.6.** гены, регулирующие пролиферативную активность (включая Pou5f1 (Oct3/4), Utf1, Tdgfl (Cripto)
 - 3.1.1.1.7.** Wnt
 - 3.1.1.1.8.** Stat
- 3.1.2.** Экспрессия гена, управляющая пролиферативным потенциалом разных типов стволовых клеток в процессе старения
- 3.1.3.** Факторы стабильности ДНК и поиск путей сохранения и усиления способностей репарации ДНК разных типов стволовых клеток во взрослых организмах
- 3.1.3.1.** Уже открытые ферменты (например, Lig4), нуждающиеся в активации для обеспечения лучшей репарации ДНК стволовых клеток в процессе старения
- 3.1.3.2.** Изменения, происходящие в системе репарации ДНК стволовых клеток взрослого организма (уменьшение репарации двухцепочечных и одноцепочечных разрывов ДНК и т.д.)
- 3.1.3.3.** Другие белки репарации ДНК, теряющие активность со временем
- 3.1.4.** Эпигенетические изменения стволовых клеток при старении (метилирование ДНК, деацетилирование и метилирование гистонов, необратимые изменения хроматина и т.д.)
- 3.1.5.** Воздействие клеток ниш на старение региональных стволовых клеток и поиск сигнальных путей и молекул, позволяющих воздействовать на клетки ниш для восстановления регенеративного потенциала стволовых клеток.
- 3.1.5.1.** Воздействие стромальных клеток тканей костного мозга на старение кроветворных стволовых клеток.

- 3.1.5.2.** Определение специфических клеточных ниш для всех известных типов стволовых клеток человека
- 3.1.5.3.** Способность клеток ниш поддерживать регенеративный потенциал отдельных популяций стволовых клеток в процессе:
- 3.1.5.3.1.** секреции факторов роста (например, КМБ (костных морфогенетических белков)
 - 3.1.5.3.2.** секреции цитокинов и хемокинов
 - 3.1.5.3.3.** секреции небелковых веществ
 - 3.1.5.3.4.** изменения в параметрах межклеточного контакта
 - 3.1.5.3.5.** изменения в базальной мембране и внеклеточных параметрах
 - 3.1.5.3.6.** механического воздействия на стволовые клетки
 - 3.1.5.3.7.** взаимодействия с клетками капиллярного эндотелия
 - 3.1.5.3.8.** изменения физических параметров межклеточного окружения (парциальное давление кислорода и двуокиси углерода, pH и т.д.)
- 3.1.5.4.** Воздействие Р-селектина и других адгезивных молекул, обеспечивающих целостность контактов между клетками ниш и стволовыми клетками, на скорость старения стволовых клеток
- 3.1.5.5.** Методы воздействия на клетки ниш для увеличения репаративного потенциала стволовых клеток, не препятствующие внутренним сигнальным путям стволовых клеток, направленные на уменьшение их канцерогенности

- 3.2.** Разработка методов и методик сохранения региональных стволовых клеток молодых организмов для возможного применения в будущем.
- 3.2.1.** Разработка методов сохранения для следующих типов доступных региональных стволовых клеток:
- 3.2.1.1.** кроветворных и мезенхимальных (стромальных) стволовых клеток
 - 3.2.1.2.** стромальных стволовых клеток плацентарного комплекса
 - 3.2.1.3.** стволовых клеток зубной пульпы
 - 3.2.1.4.** стволовых клеток волосяных фолликул
 - 3.2.1.5.** мезенхимальных клеток эндометрия
 - 3.2.1.6.** других типов стволовых клеток, требующих более инвазивных процедур сбора, включая стволовые клетки костного мозга
- 3.2.2.** Разработка методов сбора, обработки и тестирования пробного клеточного материала
- 3.2.3.** Разработка методов криоконсервации и размораживания пробного материала
- 3.2.4.** Тщательная разработка методов культуры клеток с использованием биореакторов и синтетической среды для сведения к минимуму человеческого фактора



- 3.3.** Изучение раковых стволовых клеток и разработка методов контроля и лечения развития опухолей
- 3.3.3.** Планирование исследований по скринингу опухолевых стволовых клеток в отдельных видах опухолевых тканей (например, в некоторых видах опухолей молочной железы и глиом были обнаружены опухолевые стволовые клетки [CD133+]).
- 3.3.4.** Выделение из первичных опухолевых клеток, устойчивых к химио- и радиотерапии, популяций, способной к самообновлению *in vivo*.
- 3.3.5.** Разработка методов воздействия на опухолевые стволовые клетки с целью их дифференцирования и увеличения их чувствительности к терапевтическому воздействию.
- 3.4.** Изучение потенциала стволовых клеток для восстановления функций органов и тканей, утраченных в результате старения
- 3.4.1.** Возможное использование стволовых клеток для лечения возрастных нейродегенеративных заболеваний
- 3.4.1.1.** Экспериментальные и клинические исследования клетко-специфичного применения (нейроны, олигодендроциты, полученные из разных источников, включая ИПС и т.д.) для лечения патологий, относящихся к нарушениям деятельности нейронов (болезни Паркинсона, секреции ДОФА дофаминергическими нейронами), потере нейронов (болезнь Альцгеймера) или другим видам клеток ЦНС (болезнь моторных нейронов, множественный склероз)
- 3.4.2.** Способность стволовых клеток к лечению возрастных заболеваний, связанных с утратой функции миокарда и кровоснабжения тканей
- 3.4.2.1.** Определение существования стволовых клеток миокарда и методов улучшения регенерации сердечной мышцы
- 3.4.2.2.** Разработка метода получения предшественников кардиомиоцитов или эмбриональных стволовых клеток человека или их эквивалентов (клетки ИПС с индуцированной плюрипотентностью)
- 3.4.2.3.** Организация клинических исследований воздействий на клетки и гены (CD133, ген VEGF, FGF и т.д.), проводимых для определения наиболее эффективных методов лечения при различных нозологических формах, в основе которых лежит ишемия (например, атеросклероз нижних конечностей, диабетическая стопа, ишемия миокарда и т.д.)
- 3.4.3.** Применение стволовых клеток для лечения возрастных заболеваний, связанных с изнашиванием костно-мышечной системы.
- 3.4.3.2.** Организация клинических исследований регенерации костных тканей и суставных хрящей с использованием аутологических мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться в предшественники костной и хрящевой ткани
- 3.4.3.3.** Организация исследований, направленных на производство мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани

- 3.5.** Изучение молекулярных механизмов иммортальных стволовых клеток человека, независимо от ниши, для определения мишеней и моделей исследований по борьбе со старением
- 3.5.1.** Белковые и генетические факторы, способствующие плюрипотентности мЭСК (эмбриональных стволовых клеток мышей) и чЭСК (эмбриональных стволовых клеток человека)
- 3.5.1.2.** В регулировании длины теломер и активности сложных ферментов теломераз
- 3.5.1.3.** В регулировании клеточного цикла (уменьшение активности генов p53 и Rb),
- 3.5.1.4.** В стабильности геномов и высокой активности репаративных ферментов,
- 3.5.1.5.** В эпигенетической стабильности генома ЭСК.
- 3.5.2.** Разработка методов массовой культуры чЭСК и их производных и протоколов дифференцирования *in vitro* в заданных условиях при отсутствии многофакторных компонентов
- 3.5.3.** Изучение дифференцированного потенциала чЭСК для их дальнейшего применения для поддержания различных функций человеческого тела
- 3.5.3.2.** Возможное использование дифференцированных чЭСК для восстановления целостности при нарушениях ЦНС (олигодендроциты, вырабатывающие основной белок миелина, рассеянный склероз, травмы)
- 3.5.3.3.** Возможность вырабатывать дофаминергические нейроны для трансплантации пациентам с болезнью Паркинсона
- 3.5.3.4.** Возможное использование клеток сосудистого эндотелия или их предшественников для лечения патологий, связанных с сосудистой системой, включая возрастные патологии
- 3.5.3.5.** Протоколы дифференцирования чЭСК в кроветворные или дифференцированные кровяные клетки
- 3.5.3.6.** Характеризация линий чЭСК в банках клеток для производства стандартизированного и неиссякаемого источника кроветворных клеток
- 3.5.3.7.** Дифференцирование чЭСК в нейроэпителий, включая пигментированный фоторецепторный нейроэпителий, что позволило бы сделать значительный шаг вперед в лечении возрастных заболеваний глаз.
- 3.5.3.8.** Возможность дифференцирования чЭСК в производящие инсулин бета-клетки.
- 3.5.3.9.** Дифференцирование чЭСК в кардиомиоциты и разработка типов трансмиссии (импозиция, электро-механическое программирование) работы кардиостимулятора
- 3.5.4.** Исследования, направленные на решение проблем, связанных с использованием чЭСК в лечебных целях:



- 3.5.4.2. Методы отбора дифференцированных производных от недифференцированных ЭС клеток для снижения возможности образования опухолей
 - 3.5.4.3. Организация полномасштабного банка линий чЭСК, полностью совместимых с реципиентами, по аналогии с банками доноров костного мозга и другими банками тканей и органов.
 - 3.5.4.4. Возможная адаптация для человека метода партеногенеза, разработанного для приматов.
 - 3.5.4.5. Возможность получения чЭСК, используя метод ядерной передачи соматических (взрослых) клеток. Подтверждение теории, утверждающей, что полученные ЭСК «наследуют возраст» генетического материала соматической (взрослой) клетки (возрастные нарушения, как накопленные стохастически, так и запрограммированные эпигенетически)
- 3.6. Изучение клеток ИПК или клеток с индуцированной плюрипотентностью (клетки, подвергающиеся влиянию определенных экзогенных факторов, могут быть приведены в соответствие с ЭСК-клетками)
- 3.6.1. Возможность генетически перепрограммировать соматические клетки реципиента.
 - 3.6.2. Разработка высоко эффективных методов, позволяющих осуществлять эпигенетическое перепрограммирование при отсутствии вирусных векторов и протоонкогенов в целях повышения безопасности
 - 3.6.3. Иммортальность генетической индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в культуре *in vitro*.
- 3.7. Выработка протоколов для индуцированного дифференцирования плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) в разные типы в целях их использования для восстановления функций органов и тканей, утраченных в результате старения и лечения возрастных патологий, включая:
- 3.7.1. В рамках клеточной терапии.
 - 3.7.1.1 Замещающей;
 - 3.7.1.2 Репаративной;
 - 3.7.2. Вне рамок клеточной терапии.

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ-ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

Б.1. РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

- 1.1. Использование лечения с помощью стволовых клеток для регенерации мертвых тканей или омоложения стареющих клеток
- 1.2. Пополнение уменьшающегося количества клеток, например, нейронов для улучшения сохранения памяти в старости
- 1.3. Управление замещающими или репаративными способами
- 1.4. Органоспецифическая регенерация в условиях *in vitro* или *in vivo*
- 1.5. Фабрика запасных частей

Б.2. СОЗДАНИЕ БАНКОВ КЛЕТОК

- 2.1. Рынок для технологий по обеспечению подходящих хранилищ для стволовых клеток
- 2.2. Рынок для оценки жизнеспособности стволовых клеток
- 2.3. Рынок для банков здоровых донорских стволовых клеток
- 2.4. Рынок для банков клеток для собственного использования самими донорами, куда отдельные люди отдают свои стволовые клетки только для личного использования в качестве страховой меры от возможных болезней в будущем

Б.3. МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

- 3.1. Стволовые клетки как внутренние биологические маркеры «настоящего возраста» человека
- 3.2. Стратегии медицинского вмешательства для излечения таких инвалидизирующих заболеваний как:
 - 3.2.1. Инсульт
 - 3.2.2. Диабет
 - 3.2.3. Болезнь Альцгеймера
 - 3.2.4. Болезнь Паркинсона
 - 3.2.5. Саркопения
 - 3.2.6. Мышечная дистрофия
- 3.3. Фармацевтические и нутрицевтические факторы, изменяющие микроокружение ниш стволовых клеток
- 3.4. Диагностические комплекты внешних и внутренних факторов как молекулярные биомаркеры диагностического прогнозирования



ГОРМЕЗИС

ПОД ГОРМЕЗИСОМ В КОНТЕКСТЕ СТАРЕНИЯ понимается благоприятное влияние на поддержание жизнедеятельности в результате клеточного ответа на однократное или многократное воздействие стрессовых факторов. Основными концептуальными особенностями гормезиса являются разрушение гомеодинамики, умеренная гиперкомпенсация, восстановление гомеодинамики и адаптивный характер процесса. Примером гормезиса, вызванного стрессом, является документально подтверждённый положительный эффект от умеренной физической нагрузки, которая как горметический фактор сначала повышает выработку свободных радикалов, кислот и альдегидов.

(А) АСПЕКТЫ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Горметическое воздействие, предотвращающее старение, в разных модельных системах старения
 - 1.1.1. Нематоды
 - 1.1.2. Дрозофилы
 - 1.1.3. Крысы и мыши
 - 1.1.4. Клетки человека
- 1.2. Горметические факторы – горметины
 - 1.2.1. Физические горметины:
 - 1.2.1.1. Тепловой шок
 - 1.2.1.2. Холодовой шок
 - 1.2.1.3. Ионизирующие излучения
 - 1.2.1.4. Неионизирующие излучения
 - 1.2.1.5. УФ облучение
 - 1.2.1.6. Гипергравитация
 - 1.2.1.7. Повышенное атмосферное давление
 - 1.2.1.8. Гиперкапническая и гипоксическая гипоксия
 - 1.2.1.9. Механическое растяжение
 - 1.2.2. Химические пищевые горметины:
 - 1.2.2.1. Фитогорметины
 - 1.2.2.2. Прооксиданты
 - 1.2.2.3. Пищевые микронутриенты
 - 1.2.2.4. Дозировка пищи (ограничение питания)
 - 1.2.3. Психологические горметины:
 - 1.2.3.1. Концентрация внимания и медитация

А.2. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РЕШЕНИЯ

- 2.1. Определение молекулярных критериев для выявления горметического воздействия различных видов стресса
- 2.2. Разработка режимов интенсивности и частоты воздействия стресс-факторов
- 2.3. Выявление количественных и качественных отличий реакций на стресс, вызванных различными стресс-факторами

- 2.4. Определение интерактивных и плейотропных воздействий многократного стресса
- 2.5. Регулирование доз умеренного стресса при возрастных изменениях чувствительности к стрессу
- 2.6. Определение биологических и эволюционных издержек многократного стрессового воздействия

А.3. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ФАКТЫ, КОТОРЫЕ ЕЩЁ ПРЕДСТОИТ УСТАНОВИТЬ

- 3.1. Молекулярные механизмы гормезиса
 - 3.1.1. Непосредственные сигнальные пути: стресс-активируемые киназы
 - 3.1.2. Непосредственные клеточные реакции и эффекторные белки
 - 3.1.2.1. Белки теплового шока (БТШ)
 - 3.1.2.2. Антиоксидантный ответ, регулируемый белком Nrf2
 - 3.1.2.3. Репарационный ответ ДНК
 - 3.1.2.3. Ответ, регулируемый транскрипционным фактором NFkB
 - 3.1.2.4. Реакция на несвёрнутые белки (усиление деградации «ненужных» белков в результате анфолдинга)
 - 3.1.3. Отсроченная реакция на стресс и эффекторные белки
 - 3.1.3.1. Антиоксидантная защита
 - 3.1.3.1.1. Глутатион-пероксидаза
 - 3.1.3.1.2. Кatalаза
 - 3.1.3.1.3. Супероксиддисмутаза
 - 3.1.3.1.4. Метионинредуктаза
 - 3.1.3.1.5. Ацетилазы и деацетилазы
 - 3.1.3.2. Репарация ДНК
 - 3.1.3.2.1. Эксцизионная репарация
 - 3.1.3.2.2. Гомологичная рекомбинация
 - 3.1.3.2.3. Негомологичное соединение концов (NHEJ)
 - 3.1.3.2.4. Репарация мисматчей
 - 3.1.3.2.5. Пострепликативная репарация
 - 3.1.3.3. Протеолиз повреждённых белков
 - 3.1.3.3.1. Митохондриальная LON-протеаза
 - 3.1.3.3.2. Протеосома
 - 3.1.3.3.3. Лизосомальный протеолиз
 - 3.1.5.4. Белки теплового шока и шапероны
 - 3.1.5.4.1. Большие БТШ
 - 3.1.5.4.2. Малые БТШ
- 3.2. Клеточные механизмы гормезиса
 - 3.2.1. Глобальные изменения экспрессии генов



- 3.2.2. Глобальные изменения в эпигеноме
- 3.2.3. Глобальные изменения в характеристиках метаболома
- 3.2.4. Внутриклеточные структурные изменения
- 3.2.5. Глобальные изменения в характеристиках секретосом 3.2.5. Межклеточное взаимодействие и коммуникация
- 3.3. Механизмы гормезиса на тканевом, органном и организменном уровнях
 - 2.3.1. Элиминация гиперчувствительных клонов клеток по механизму апоптоза
 - 2.3.2. Адаптирующее действие одних клеток на другие – «эффект свидетеля»
 - 2.3.3. Противовоспалительные реакции
 - 2.3.4. Стимуляция нейроэндокринных механизмов ответа на стресс
- 3.4. Множественные горметины, специфичность клеток и эволюционные издержки
 - 2.4.1. Воздействие одиночных и множественных горметинов
 - 2.4.2. Установление дозы и времени горметических воздействий
 - 2.4.3. Специфичность клеток к одиночным и множественным горметинам
 - 2.4.4. Сравнительный анализ затрат и результатов с эволюционной и эпидемиологической точек зрения
- 3.5. Математическое моделирование
 - 3.5.1. Немедленный и отсроченный гормезис
 - 3.5.2. Разрушение и восстановление сети при воздействии одиночных и множественных горметинов
 - 3.5.3. Прогноз баланса между повреждающим и стимулирующим действием горметинов

(Б) АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ И РЕНТАБЕЛЬНОСТИ

Б.1. РАЗРАБОТКА НОВЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ГОРМЕТИНОВ

- 1.1. Горметические термокамеры
- 1.2. Портативные приспособления для воспроизведения теплового и радиационного гормезиса
- 1.3. Тренажёрное оборудование, разработанное для горметических воздействий
- 1.4. Спа-терапия и медицинский уход на основе научного подхода

Б.2. РАЗРАБОТКА ХИМИЧЕСКИХ И ПИЩЕВЫХ ГОРМЕТИНОВ

- 2.1. Горметическое функциональное питание
- 2.2. Природные горметины-нутрицевтики растительного происхождения
- 2.3. Природные горметины-нутрицевтики животного происхождения
- 2.4. Синтетические нутрицевтики
- 2.5. Горметические миметики ограничения питания
- 2.5. Органоспецифические природные и синтетические горметины
- 2.6. Таблетки с содержанием нескольких горметинов и другие лекарственные формы

Б.3. РАЗРАБОТКА УМСТВЕННЫХ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ГОРМЕТИНОВ

- 3.1. Новые приборы и устройства для горметической стимуляции мозга
- 3.2. Горметические правила медитации
- 3.3. Горметическая продукция для улучшения самочувствия, в т.ч. косметика



РАК И СТАРЕНИЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЧАСТОТА раковых заболеваний постепенно увеличиваются с возрастом, но разные органы и ткани показывают разные паттерны возраст-зависимого распределения опухолей. Подверженность к инициации канцерогенеза, его скорость и степень распространения и роста также сильно различаются во время старения. Ряд физиологических, иммунологических, клеточных и молекулярных событий, включая мутации, влияют на происхождение и распространение рака. Генетические факторы, влияние образа жизни и случайные события определяют распространенность и последствия рака для здоровья и продолжительности жизни.

(A) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

A.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Рак как феномен множественного повреждение генома
- 1.2. Связь между раком и старением
 - 1.2.1. Ускользание от предела Хайфлика
 - 1.2.2. Поддержание длины теломер с помощью активации теломераз или механизма альтернативного удлинения теломер
 - 1.2.2.1. hTERT
 - 1.2.2.2. TRF2
 - 1.2.3. Инактивация генов подавления опухолей
 - 1.2.4. p53, ARF, CARF
 - 1.2.5. CDKN2a (циклин-зависимые киназы)
 - 1.2.6. RB1 (ретинобластома 1)
 - 1.2.7. Компоненты пути репарации ДНК-повреждения:
 - 1.2.7.1. ATM (DSB репарация)
 - 1.2.7.2. XP семейство (NER)
 - 1.2.7.3. RecQ семейство ДНК-геликаз (WRN, BLM и т.п)
 - 1.2.8. Связи геномной нестабильности между раком и старением
 - 1.2.8.1. Заметная утрата гетерозиготности (УГ) в дочерней клетке
 - 1.2.8.2. Накопление соматических мутаций
 - 1.2.8.3. Стохастическая вариация экспрессии гена
 - 1.2.8.4. Утрата стабильности в результате действия сиртуина
 - 1.2.8.5. Измененный сигнал IGF-1
- 1.3. Связь между раком и старением показана также путем изучения некоторых генетических заболеваний человека, таких как:
 - 1.3.1. Атаксия-телеангиэктазия (А-Т, ATM-мутация)
 - 1.3.2. Пигментная ксеродерма (мутация XP гена)
 - 1.3.3. Синдром Вернера (WRN мутация)
 - 1.3.4. Синдром Ли-Фраумени
 - 1.3.5. Рак груди (BRCA1)
- 1.4. Аутофагия и клеточная биология обработки отходов влияют на связь между раком и старением
 - 1.4.1. Ген аутофагии беклин (Becn-1) связывается с человеческим онкогеном В-клетка CLL/лимфома 2 (BCL2)

- 1.4.2. Гены аутофагии – удаление связано с укороченной продолжительностью жизни
 - 1.4.2.1. Atg5
 - 1.4.2.2. Atg7
 - 1.4.2.3. Daf-2

- 1.5. Ингибирование сигнала TOR (мишени рапамицина)
- 1.6. Анализ параганглиомы, редкой опухоли, встречающейся в каротидном гломусе и имеющей связи между метаболизмом, раком и старением
 - 1.6.1. Мутации в эссенциальных ферментах таких метаболических путей как цикл Кребса
 - 1.6.1.1. Сукцинатдегидрогеназа (SDH)
 - 1.6.1.2. Фумарат-гидратаза
 - 1.6.2. Ингибирование пролил-гидроксилазного семейства ферментов
 - 1.6.2.1. Деградация гипоксия-индуцируемого фактора 1 alpha (HIF1-a)
 - 1.6.3. Мутации эссенциальных компонентов цепи транспорта электронов (ЦТЭ)
- 1.7. Открытие эпигенетического модулирования, соединяющего рак и старение
 - 1.7.1. Метилирование
 - 1.7.2. Ацетилирование
 - 1.7.3. Модификации гистонов

A.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Являются ли рак и старение двумя сторонами одной и той же монеты?
- 2.2. Что именно запускает старение и рак - само повреждение ДНК или отклик на повреждение ДНК?
- 2.3. Действуют ли молекулярные регуляторные системы, участвующие в раке, совместно с молекулярными регуляторными системами, участвующими в старении?
- 2.4. Какие распространенные канцерогенные факторы также являются возрастными?
- 2.5. Являются ли рак и стареющие стволовые клетки заболеваниями?
- 2.6. Может ли системный биологический подход улучшить наше понимание молекулярных механизмов, лежащих за связям многих партнеров по раку и старению, например, – p53, mTOR, FOXO белков, HIF-1a и т.п.
- 2.7. Можем ли мы объяснить эпигенетические механизмы, связывающие рак и старение?
- 2.8. Можем ли мы определить маркеры и эссенциальные пост-трансляционные модификации, запускающие старение и/или рак?



А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1.** Продолжительность жизни и спонтанное появление опухолей: эволюционный аспект
 - 3.1.1.** Продолжительность жизни вида и рак
 - 3.1.2.** Разная продолжительность жизни разных линий животных одного вида и рак
 - 3.1.3.** Продолжительность жизни популяции и рак
 - 3.1.4.** Видовые особенности старения и канцерогенеза: мышь против человека?
 - 3.1.5.** Возрастное увеличение частоты раковых опухолей у человека в разных популяциях:
 - 3.1.5.1.** Частота всех злокачественных новообразований
 - 3.1.5.2.** Рак толстой и прямой кишки
 - 3.1.5.3.** Рак легких
 - 3.1.5.4.** Рак эндометрия
 - 3.1.5.5.** Рак шейки матки
 - 3.1.5.6.** Рак желудка
 - 3.1.5.7.** Опухоли почек
 - 3.1.5.8.** Ретинобластома
 - 3.1.5.9.** Опухоли печени
 - 3.1.5.10.** Гемобластозы
 - 3.1.5.11.** Рак кожи
 - 3.1.5.12.** Меланобластома
 - 3.1.5.13.** Опухоли мозга и нервной системы
 - 3.1.5.14.** Доброкачественные опухоли
 - 3.1.6.** Возрастное увеличение частоты спонтанных опухолей у лабораторных животных
 - 3.1.6.1.** Опухоли мышей
 - 3.1.6.2.** Опухоли крыс
 - 3.1.6.3.** Опухоли хомячков
 - 3.1.6.4.** Опухоли кошек
 - 3.1.6.5.** Опухоли собак
 - 3.1.6.6.** Опухоли сельскохозяйственных животных
 - 3.1.7.** Снижение частоты спонтанных опухолей в самом преклонном возрасте
 - 3.1.7.1.** Человек
 - 3.1.7.2.** Крыса
 - 3.1.7.3.** Мышь
- 3.2.** Чувствительность к канцерогенам в разном возрасте
 - 3.2.1.** Химический канцерогенез и старение:

- 3.2.1.1.** Кожа
- 3.2.1.2.** Мягкие ткани
- 3.2.1.3.** Молочная железа
- 3.2.1.4.** Печень
- 3.2.1.5.** Пищеварительный тракт
- 3.2.1.6.** Почки
- 3.2.1.7.** Мочевой пузырь
- 3.2.1.8.** Матка и влагалище
- 3.2.1.9.** Легкие
- 3.2.1.10.** Стенки сосудов
- 3.2.1.11.** Система кроветворения
- 3.2.1.12.** Носовые пазухи
- 3.2.1.13.** Воздействия in vitro
- 3.2.2.** Пластмассовый канцерогенез и старение:
- 3.2.3.** Ионизирующая радиация и старение
 - 3.2.3.1.** Система кроветворения
 - 3.2.3.2.** Яичники
 - 3.2.3.3.** Молочная железа
 - 3.2.3.4.** Кости
 - 3.2.3.5.** Кожа
 - 3.2.3.6.** Легкие
 - 3.2.3.7.** Щитовидная железа
- 3.2.4.** Ультрафиолетовое облучение и старение
- 3.2.5.** Световой режим, рак и старение
 - 3.2.5.1.** Молочная железа
 - 3.2.5.2.** Пищеварительный тракт
 - 3.2.5.3.** Предстательная железа
 - 3.2.5.4.** Матка
 - 3.2.5.5.** Часовые гены и рак
 - 3.2.5.6.** Мелатонин и рак
- 3.2.6.** Электромагнитные поля сверхнизкой частоты
 - 3.2.6.1.** Эпидемиологические данные
 - 3.2.6.2.** Экспериментальные данные, полученные на животных
- 3.2.7.** Гормональный канцерогенез и старение:
 - 3.2.7.1.** Эстрогены
 - 3.2.7.2.** Прогестины
 - 3.2.7.3.** Андрогены
 - 3.2.7.4.** Гормон роста
 - 3.2.7.5.** Глюкокортикоиды



- 3.2.8.** Вирусный канцерогенез и старение:
 - 3.2.8.1.** Онкорнавирусы
 - 3.2.8.2.** ДНК-вирусы
- 3.3.** Механизмы модифицирующего влияния возраста на канцерогенез
 - 3.3.1.** Старение и многостадийная модель канцерогенеза
 - 3.3.2.** Роль факторов модели канцерогенеза
 - 3.3.2.1.** Тип канцерогена (прямое и не прямое действие)
 - 3.3.2.2.** Способ введения
 - 3.3.2.3.** Длительность воздействия (однократное, курсовое, хроническое)
 - 3.3.2.4.** Возраст воздействия
 - 3.3.2.5.** Особенности протокола исследования
 - 3.3.2.6.** Статистический анализ
 - 3.3.3.** Фармакодинамика канцерогенов и старение
 - 3.3.4.** Активность ферментов, метаболизирующих канцерогены, и старение
 - 3.3.4.1.** Ферменты 1-й фазы
 - 3.3.4.2.** Система монооксигеназ
 - 3.3.4.3.** Ферменты 2-й фазы
 - 3.3.4.4.** Тест на мутагенность: влияние возраста
 - 3.3.5.** Взаимодействие канцерогенов с макромолекулами в разном возрасте
 - 3.3.6.** Репарация ДНК, старение и канцерогенез
 - 3.3.6.1.** Типы повреждений ДНК, индуцируемых канцерогенами
 - 3.3.6.2.** Возрастные изменения в репарации ДНК
 - 3.3.6.3.** Влияние возраста на эффективность репарации ДНК
 - 3.3.6.4.** Старение *in vitro* и репарация ДНК
 - 3.3.6.5.** Прогерии и репарация ДНК
 - 3.3.7.** Возрастное накопление мутаций и иных повреждений макромолекул в разных тканях и органах
- 3.4.** Факторы промоции канцерогенеза и старение
 - 3.4.1.** Факторы роста, старение и рак
 - 3.4.2.** Возрастные изменения нервной системы и рак
 - 3.4.3.** Возрастные изменения липидно-углеводного обмена и рак
 - 3.4.4.** Возрастные изменения иммунной системы и рак
 - 3.4.5.** Рост перевиваемых опухолей в разном возрасте
 - 3.4.6.** Скорость роста опухолей, прогноз и выживаемость при раке у людей в разном возрасте
- 3.5.** Канцерогенное старение

- 3.5.1.** Влияние канцерогенов на продолжительность жизни
- 3.5.2.** Влияние канцерогенов на нервную систему
- 3.5.3.** Влияние канцерогенов на нервную систему
- 3.5.4.** Влияние канцерогенов на липидно-углеводный обмен
- 3.5.5.** Влияние канцерогенов на иммунную систему
 - 3.5.5.1.** Мыши с ускоренным старением репродуктивной системы
 - 3.5.5.2.** Мутации генов циркадианных ритмов
- 3.5.6.** Генетические модификации, замедляющие старение у мышей
- 3.5.7.** Продолжительность жизни мышей, клонированных из соматических клеток
- 3.6.** Увеличение продолжительности жизни и риск рака
 - 3.6.1.** Ограничение калорийности питания и онкогенез
 - 3.6.1.1.** Диета и рак у человека
 - 3.6.1.2.** Нечеловеческие приматы
 - 3.6.1.3.** Крысы
 - 3.6.1.4.** Мыши
 - 3.6.2.** Фармакологические средства, увеличивающие продолжительность жизни, и риск развития новообразований
 - 3.6.2.1.** Антиоксиданты
 - 3.6.2.2.** Этанол и ресвератрол
 - 3.6.2.3.** Ингибиторы перекрестного связывания
 - 3.6.2.4.** Нейротропные вещества
 - 3.6.2.5.** Адаптогены
 - 3.6.2.6.** Янтарная кислота
 - 3.6.2.7.** Гомоны щитовидной железы
 - 3.6.2.8.** Кортикостероиды и ДГЭА
 - 3.6.2.9.** Эстрогены и гормональные контрацептивы
 - 3.6.2.10.** Гормон роста
 - 3.6.2.11.** Лекарства против диабета
 - 3.6.2.12.** Мелатонин
 - 3.6.2.13.** Пептидные биорегуляторы
 - 3.6.2.14.** Иммуномодуляторы
 - 3.6.2.15.** Энтеросорбенты
 - 3.6.2.16.** Другие средства
 - 3.6.3.** Стволовые клетки, старение и рак
 - 3.6.4.** Физические упражнения и рак
 - 3.6.4.1.** Эпидемиологические данные
 - 3.6.4.2.** Экспериментальные данные



(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

Б.1. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ГЕНОМИКА

- 1.1. Комплекты для ранней диагностики рака
- 1.2. Маркетинговое консультирование с целью разъяснения риска рака и старения
- 1.3. Формирование регулируемого рынка в области противораковых средств

Б.2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ/ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПРИНЯТИЯ ПРЕВЕНТИВНЫХ МЕР

Б.3. ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЕЙШИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ И ПРИРОДНЫХ СРЕДСТВ С ЦЕЛЬЮ ОБНАРУЖЕНИЯ ПРОТИВОРАКОВЫХ СВОЙСТВ

Б.4. РАЗРАБОТКА МЫШИНЫХ МОДЕЛЕЙ ПО РАКУ И СТАРЕНИЮ

Б.5. РЫНОК ПО КАНЦЕРОГЕНАМ

- 5.1. Определение канцерогенов в природных и синтетических материалах
- 5.2. Правовые вопросы обращения с канцерогенами
- 5.3. Проверка канцерогенного воздействия при промышленном и частном использовании



МЕТАБОЛОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИНСТРУКЦИИ, закодированные в нуклеиновых кислотах, в конечном итоге становятся значимыми в структурном и функциональном смысле в форме сотен тысяч метаболитов внутри клетки. Важность и сложность метаболизма и его компонентов, составляющих так называемый метаболом, только начинают раскрываться в контексте старения и продолжительности жизни. Метаболомика обещает стать в будущем центральной темой исследования старения и медицинского вмешательства.



(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Возрастные изменения различных метаболических процессов
 - 1.1.1. Репликация ДНК и суммарная транскрипция
 - 1.1.2. Индивидуальный синтез РНК
 - 1.1.3. Суммарный синтез и деградация белков
 - 1.1.4. Индивидуальный синтез, деятельность, количества и деградация белков
 - 1.1.5. Метаболизм углеводов
 - 1.1.6. Метаболизм жирных кислот умножил знание клеточной биоэнергетики:
 - 1.1.7. Митохондриальный метаболизм
 - 1.1.7.1. Электрон-транспортная цепь и выработка АТФ
 - 1.1.7.2. Гомеостаз кальция
 - 1.1.7.3. Выработка АФК
 - 1.1.7.4. Индукция апоптоза
 - 1.1.8. Окисление
 - 1.1.9. Гликолиз
 - 1.1.10. Фосфорилирование
- 1.2. Физиологические изменения как функция времени
 - 1.2.1. Нарушение водного баланса
 - 1.2.2. Гормоны
 - 1.2.3. Нейротрансмиттеры
 - 1.2.4. Инсулинорезистентность и метаболизм глюкозы

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Каковы отношения между скоростью метаболизма и продолжительностью жизни?
- 2.2. Как с возрастом меняются метаболические профили различных метаболических процессов в разных клетках, тканях и органах?
- 2.3. Каков диапазон профилей отдельных метаболитов или их групп у здоровых и больных индивидов?
- 2.4. Можно ли с помощью контроля метаболических воздействий регулировать продолжительность жизни?
- 2.5. Какова взаимосвязь между возрастными изменениями метаболизма энергетических субстратов и возрастными патологиями?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Исследование возрастного снижения потребления кислорода
 - 3.1.1. Изучение потребления кислорода на клеточном уровне
 - 3.1.1.1. Анализ структурных и функциональных изменений митохондрий:
 - 3.1.1.1.1. Перестройка митохондриального генома
 - 3.1.1.1.2. Перестройка дыхательной цепи
 - 3.1.1.1.3. Изменение связи с клеточным ядром
 - 3.1.1.1.4. Пролиферация митохондрий
 - 3.1.1.2. Изучение экстрамитохондриального окисления:
 - 3.1.1.2.1. Пероксисомы, их образование и функции
 - 3.1.1.2.2. Цитоплазматические оксидазы
 - 3.1.1.2.3. Система регуляции антиоксидантной защиты
 - 3.1.1.2.4. Активные формы кислорода как дополнительный источник энергии
 - 3.1.1.3. Пролиферация митохондрий
 - 3.1.1.4. Белок (карбонилирование)
 - 3.1.1.5. Липиды (малондиальдегид и 4-гидроксиноненал)
 - 3.1.2. Изучение потребления кислорода на организменном уровне
 - 3.1.2.1. Разработка методов оценки степени оксигенации тканей во время покоя и при физической активности
 - 3.1.2.2. Разработка методов оценки уровня потребления энергетических субстратов во время покоя и при физической активности
 - 3.1.2.3. Определение возрастного предела физической нагрузки
- 3.2. Исследование старения как адаптации к изменениям внутренней среды организма
 - 3.2.1. Изучение возрастного окислительного стресса
 - 3.2.1.1. Липотоксичность как следствие нарушения гомеостаза жирных кислот
 - 3.2.1.1.1. Синтез липофусцина
 - 3.2.1.1.2. Снижение синтеза белка
 - 3.2.1.1.3. Апоптоз
 - 3.2.1.1.4. Дедифференциация клеток
 - 3.2.1.1.5. Дифференциация по адипоцитоподобному фенотипу
 - 3.2.1.2. Глюкозотоксичность как следствие нарушения гомеостаза глюкозы:
 - 3.2.1.2.1. Гликозилирование внеклеточных белков
 - 3.2.1.2.2. Старение кожи
 - 3.2.1.2.3. Старение хрусталика
 - 3.2.1.2.4. Апоптоз нейронов
 - 3.2.1.2.5. Амилоидоз



- 3.2.2.** Возрастная гиперхолестеринемия:
 - 3.2.2.1.** Изменение структуры цитоплазматической мембраны
 - 3.2.2.2.** Изменение структуры и функций рафтов
 - 3.2.2.3.** Снижение чувствительности рецепторов
- 3.2.3.** Возрастная и алиментарная гипергомоцистеинемия:
 - 3.2.3.1.** Воздействие на специфические рецепторы в нервной и иммунной системах
 - 3.2.3.2.** Механизмы токсичности
 - 3.2.3.3.** Методы компенсации
- 3.3.** Исследование возрастных изменений в потреблении энергетических субстратов (глюкозы и жирных кислот):
 - 3.3.1.** Изучение механизмов распределения глюкозы и жирных кислот в организме:
 - 3.3.1.1.** Исследование системы поддержания гомеостаза глюкозы и жирных кислот и причин ее коллапса при старении
 - 3.3.1.2.** Изучение взаимосвязи между метаболическими и генными сетями
 - 3.3.1.3.** Изучение роли метаболитов как регуляторов экспрессии генов
 - 3.3.1.4.** Определение генов, ответственных за поддержание гомеостаза глюкозы и жирных кислот, и их влияния на продолжительность жизни
 - 3.3.2.** Исследование причин возрастного увеличения количества жира в организме человека:
 - 3.3.2.1.** Изучение роли жирных кислот в пролиферации, дифференциации и апоптозе
 - 3.3.2.2.** Анализ структурно-функциональных изменений жировой ткани
 - 3.3.2.3.** Изучение функционирования «метаболического узла» (жировая ткань, мышцы, печень) и его изменения в онтогенезе
 - 3.3.2.4.** Изучение механизмов возрастного жирового перерождения нежировых тканей
- 3.4.** Исследование взаимосвязи между возрастными изменениями метаболизма энергетических субстратов и развитием возрастных патологий
 - 3.4.1.** Атеросклероз
 - 3.4.2.** Артериальная гипертензия
 - 3.4.3.** Инсулиннезависимый диабет 2-го типа
 - 3.4.4.** Дисбактериоз кишечника
 - 3.4.5.** Аутоиммунные заболевания
 - 3.4.6.** Рак
 - 3.4.7.** Нейродегенеративный процесс
 - 3.4.8.** Остеопороз

- 3.5.** Исследование возрастных изменений гомеостаза субстратов
 - 3.5.1.** Исследование роли гипоталамуса в коллапсе гомеостаза жирных кислот - Исследование возрастных нарушений в системе АПУД
 - 3.5.2.** Изучение возрастных изменений в функционировании жировой ткани как эндокринного органа
 - 3.5.3.** Изучение изменения внутренней среды организма при старении, ее связь с гормональной дисрегуляцией
 - 3.5.4.** Исследование причин возрастного стресса, его последствий и механизмов адаптации. Исследование множественных параметров в одной модельной системе

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- Б.1. РАЗРАБОТКА МЕТАБОЛОМА ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ СКРИНИНГА МЕТАБОЛИТОВ И ОБЩЕГО ПОНИМАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ СТАРЕНИИ**
 - 1.1.** Методы определения важных метаболитов, влияющих на здоровье и долгожительство
 - 1.2.** Диагностические комплекты для определения изменений уровня метаболитов
 - 1.3.** «Наносенсоры» или имплантируемые микросенсоры, способные обеспечить получение данных по содержанию кислорода, липидным профилям, холестерину и т.п. в реальном режиме времени
- Б.2. ЦЕЛЕВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (АКАДЕМИЧЕСКИЕ И ПРОМЫШЛЕННЫЕ) НИШЕВЫХ РЫНКОВ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКОРОСТИ МЕТАБОЛИЗМА, МЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КЛЕТОК В РЕАЛЬНОМ РЕЖИМЕ ВРЕМЕНИ, ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СКРИНИНГА ВЕЩЕСТВ**
 - 2.1.** Кислородные нанометры
 - 2.2.** Методики и наборы для исследования липидной модификации
 - 2.3.** Животные модели, разработанные специально для исследования метаболома
 - 2.4.** Создание новых клеточных линий для метаболического скрининга и интервенционного исследования



ИММУНИТЕТ И СТАРЕНИЕ

СТАРЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ или иммуностарение является одним из наиболее важных эффекторов здоровья, выживания и продолжительности жизни. Изменения структуры и функций разных компонентов адаптивного и генетически детерминированного иммунитета может быть как причиной, так и следствием старения и возрастных заболеваний, включая инфекции, сердечную недостаточность, аутоиммунность и рак. Хотя постоянное ремоделирование иммунной системы является характеристикой адаптации, прогрессирующее сокращение иммунологического пространства может служить ограничительным фактором для качества и продолжительности жизни.

(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Общий упадок функционирования иммунной системы при старении
- 1.2. Инволюция и атрофия тимуса
- 1.3. Возраст-зависимые изменения клеток иммунной системы
 - 1.3.1. Увеличение соотношения клеток памяти и наивных Т-клеток
 - 1.3.2. Снижение численности В-клеток
 - 1.3.3. Увеличение содержания аутоантител
 - 1.3.4. Изменения в цитокинах

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Каково соотношение между изменением количества клеток и иммунологической эффективностью?
- 2.2. Каково значение уменьшения репертуара антител при старении?
- 2.3. Какую роль играет возрастное уменьшение гуморального иммунитета в защите от бактерий и вирусов?
- 2.4. Что служит генетическими регуляторами иммунитета при старении?
- 2.5. Какую роль играет аутоиммунность для здоровья и заболеваний при старении?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1.1. Взаимодействие между старением и функционированием органов иммунной системы
 - 3.1.1.1. Центральные и периферические иммуногенные органы
 - 3.1.1.2. Инволюция тимуса
 - 3.1.1.3. Костный мозг
 - 3.1.1.4. Лимфоэпителиальные образования
 - 3.1.1.5. Лимфоузлы
- 3.1.2. Изменения иммуноприлегирированных органов и тканей
 - 3.1.2.1. Центральная нервная система (ЦНС)
 - 3.1.2.2. Семенники
 - 3.1.2.3. Глаза
 - 3.1.2.4. Паренхима тимуса

- 3.1.3. Клеточный иммунитет как основной фактор защиты тела от вирусов, патогенных грибов, внутриклеточных бактерий и опухолей.
- 3.1.4. Морфофункциональные и фенотипические особенности эффекторов иммунитета при старении
- 3.1.5. Изменение количества и соотношения иммунокомпетентных клеток
- 3.1.6. Соотношение мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов
- 3.1.7. Хемотаксис и продукция хемокинов
- 3.1.8. Генерация и функция нейтрофилов
- 3.1.9. Интенсивность процессов «кислородного взрыва»
- 3.1.10. Экспрессия молекул адгезии и TREM-(триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках) -1
- 3.1.11. Нарушение функциональных свойств лимфоцитов
- 3.1.12. Дисбаланс Th1/ Th2 лимфоцитов
- 3.1.13. Фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов
- 3.1.14. Производство дендритных клеток и продукция цитокинов
- 3.1.15. соотношение Т- и В-клеток
- 3.1.16. соотношение CD4+/CD8+ клеток
- 3.1.17. содержание НК и НКТ-клеток
- 3.1.18. Т регуляторные (супрессорные) клетки (CD4+CD25+Fоxp3+)
- 3.1.19. Формирование клонов Т-хелперов
- 3.1.20. Экспрессия молекул антигенной презентации и ко-стимулирующих молекул
- 3.1.21. Экспрессия паттерн-распознающих рецепторов
- 3.1.22. Экспрессия маркеров терминальной дифференцировки дендритных клеток

- 3.2. Исследование гуморального иммунитета, играющего основную роль в защите организма от бактерий, находящихся во внеклеточном пространстве и крови.
 - 3.2.1. Механизмы функционирования антител различных классов и подклассов при старении
 - 3.2.2. Возможность восстановления иммунного отклика как направление профилактики возрастных заболеваний.
 - 3.2.3. Изучение механизма дисбаланса иммуноглобулинов при старении
 - 3.2.4. Соотношение содержания В-клеток памяти и концентрации сывороточных иммуноглобулинов
 - 3.2.5. Изменение репертуара и разнообразия секретируемых В-клетками антител
 - 3.2.6. Оценка мукозального иммунитета



- 3.3. Изучение генетической регуляции иммунореактивности
- 3.4. Иммунологические биомаркеры старения
 - 3.4.6.1. Выявление «иммунофенотипа риска»
 - 3.4.6.2. Нарушения фенотипа и функции эффекторов врожденного и приобретенного иммунитета
 - 3.4.6.3. Специфика цитокинового профиля
 - 3.4.6.4. Аутоиммунные реакции
 - 3.4.6.5. Развитие хронической воспалительной реакции
 - 3.4.6.6. Определение признаков иммуновоспалительного статуса (статуса inflamm-aging)
 - 3.4.6.7. Экспрессия маркеров и функциональная активность НК
 - 3.4.6.8. Фенотипические особенности цитотоксических лимфоцитов
 - 3.4.6.9. Определение уровня противовоспалительных цитокинов и патоген-ассоциированных комплексов в крови
 - 3.4.6.10. Оценка транслокации бактерий и микробно-ассоциированных комплексов (лигандов Toll-подобных рецепторов) из кишечника
- 3.5. Реконструкция иммунного гомеостаза организма (иммунореабилитация) при старении
- 3.6. Получение трансгенных животных с экспрессией аутореактивных Т-клеточных рецепторов

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

- Б.1. Разработка одно- и многокомпонентных иммуностимуляторов-нутрицевтиков
- Б.2. Разработка естественных и синтетических специфических ингибиторов аутоиммунности
- Б.3. Диагностические комплекты для исследования профиля иммунного статуса
- Б.4. Разработка новейших противовоспалительных лекарств
- Б.5. Генетические ассоциации и разработка персонализированных иммунных модуляторов



ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА, включая все аутокринные и паракринные гормональные железы и другие участки выработки гормонов, считалась главным регулятором роста, развития, репродукции и старения. Возраст-зависимое понижение уровня различных гормонов стало основой многочисленных так называемых антивозрастных и омолаживающих терапий. Однако, недавние исследования показали, что понижение гормонального уровня может быть в действительности признаком адаптационного отклика организма с целью выживания, и любые упрощенные попытки восстановить уровень гормонов в престарелом возрасте до уровня молодых лет могут пагубно сказаться на старении и продолжительности жизни.



(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УЖЕ УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Почти все компоненты эндокринной системы претерпевают изменения в процессе старения, и эти изменения происходят независимо от возрастных заболеваний
- 1.2. Эндокринные функции понижаются с возрастом, это понижение вызвано либо сокращением выработки и секреции гормонов, либо уменьшением чувствительности гормональных рецепторов
- 1.3. Такие внешние факторы как воздействие металлов, лекарств и ксенобиотиков оказывают влияние на эндокринную систему при ускоренном старении
- 1.4. При отсутствии серьезной гормональной недостаточности или нарушений, гормонозаместительная терапия может вызывать отрицательные побочные эффекты

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Каково соотношение между возрастными нарушениями в выработке гормонов, признаками старения и прогрессирующими возрастными заболеваниями?
- 2.2. Каковы нормальные и целевые значения гормонов крови при заместительной гормональной терапии?
- 2.3. Каковы побочные метаболические эффекты препаратов для терапии хронических заболеваний?
- 2.4. Каковы нейроэндокринные взаимодействия в отношении изменения уровня гормонов при старении?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Механизмы возрастных изменений и регулирования эндокринных органов
 - 3.1.1. Изучение основных органов эндокринной системы в контексте возрастных изменений
 - 3.1.1.1. Гипоталамус как основной орган, координирующий деятельность всей эндокринной системы
 - 3.1.1.1.1. Структурные и функциональные изменения супрахиазматического ядра гипоталамуса, как главного генератора циркадных ритмов функционирования всех эндокринных желез
 - 3.1.1.1.2. Нарушение афферентных влияний ретиногипоталамической системы, гиппокампа, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера для различных эффекторных веществ, воспринимаемых гипоталамусом

3.1.1.1.3. Нарушение кровоснабжения гипоталамуса и областей афферентных влияний

3.1.1.1.4. Снижение дофаминэргического тонуса

3.1.1.2. Эпифиз

3.1.1.2.1. Возрастные морфологические изменения эпифиза

3.1.1.2.2. Регуляция секреции мелатонина и других пептидов эпифиза

3.1.1.2.3. Изучение видовых различий в механизмах суточного ритма продукции мелатонина и его чувствительности к факторам окружающей среды (например, к световым «загрязнителям»)

3.1.1.3. Гипофиз

3.1.1.3.1. Структурные и функциональные изменения аденогипофиза

3.1.1.3.2. Структурные и функциональные изменения нейрогипофиза

3.1.1.3.3. Нарушение регулирующих влияний гипоталамуса

3.1.1.3.4. Снижение регулирующих влияний эпифиза

3.1.1.3.5. Роль сосудистых нарушений гипофиза

3.1.1.3.6. Аутоиммунное повреждение гипофиза

3.1.2. Изучение периферических органов эндокринной системы

3.1.2.1. Островки Лангерганса бета-клеток поджелудочной железы

3.1.2.2. Яичники

3.1.2.3. Семенники

3.1.2.4. Щитовидная железа

3.1.2.5. Надпочечники

3.1.2.6. Жировая ткань

3.1.2.7. Клетки АПУД- системы

3.2. Иммунные механизмы повреждения эндокринных желез при старении

3.2.1. Возрастная распространенность органо-специфических аутоантител

3.2.2. Влияние органо-специфических аутоантител на функции эндокринных желез

3.2.3. Выявление органо-специфических антигенов

3.2.4. Формирование комплексов антитело-гормон для снижения биологического действия гормонов и их метаболизма (макропролактинемия и др.)

3.2.5. Оценка цитокинового профиля и маркеров воспаления и их влияния на функции эндокринных желез

3.3. Механизмы генетического контроля функций эндокринных органов и их регуляции у пожилых людей

- 3.3.1.** Изменения рецепторного аппарата эндокринных желез и их эффекторных тканей в процессе старения
 - 3.3.1.1.** Исследование влияния полиморфизма генов рецепторов к гормонам на чувствительность и плотность рецепторов в тканях.
 - 3.3.1.4.** Поиск маркеров косвенной оценки функциональной активности рецепторов к гормонам
- 3.4.** Влияние внутриклеточных сигнальных путей на продолжительность жизни
 - 3.4.1.** Эндогенные лиганды, функциональная активность LXR ядерных рецепторов и их влияние на увеличение продолжительности жизни у человека (в сравнении с данными по *C. elegans* и *D. melanogaster*)
 - 3.4.2.** Роль сиртуинов в развитии различных заболеваний
 - 3.4.3.** Роль инсулина и рецептора к инсулину, инсулинорезистентности, гормона роста, IGF-1 и рецепторов к ним (IGF-1R, GHR), пострецепторных путей (IRS1 и IRS2 и др.)
- 3.5.** Участие митохондрий в старении эндокринных желез
- 3.6.** Изучение влияния заместительной терапии на регуляцию секреции других гормонов
- 3.7.** Оценка безопасности гормональной терапии
- 3.8.** Определение паттернов секреции и метаболизма гормонов у пожилых людей
 - 3.8.1.** Уровни гормонов, обеспечивающие защиту от развития возрастных заболеваний
 - 3.8.2.** Изменение ритмов секреции гормонов в пожилом возрасте
- 3.9.** Биологическая активность синтезируемых гормонов
 - 3.9.1.** Полимеризация
 - 3.9.2.** Связь с белками крови
 - 3.9.3.** Образование неактивных комплексов с антителами
 - 3.9.4.** Взаимодействие с рецепторами
- 3.10.** Постсекреторный метаболизм гормонов
- 3.11.** Выявление экзогенных факторов, ответственных за нарушение функции желез внутренней секреции, и изучение механизмов их действия
 - 3.11.1.** Недостаток питательных веществ: авитаминозы и амикроэлементозы
 - 3.11.2.** Эндокринные дисрапорты: тиоцианаты, изофлавоны, дисульфиды, хлорсодержащие органические вещества, включая синтетические пестициды и инсектициды
 - 3.11.3.** Влияние стрессовых факторов окружающей среды, а также экзогенных глюкокортикоидных гормонов в ранние периоды развития организма

- 3.12.** Исследование механизмов гормонального канцерогенеза
 - 3.12.1.** Определение видов гормонально чувствительных опухолей
 - 3.12.2.** Изучение расположения рецепторов к различным гормонам на опухолевых клетках и их функциональной активности
 - 3.12.3.** Механизмы влияния гормонов на скорость роста и митоз опухолевых клеток

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ-ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

- Б.1. НОВЕЙШИЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ФУНКЦИЙ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ**
 - 1.1.** Пересадка бета-клеток
 - 1.2.** Разработка фармакологических подходов к стимуляции механизмов, повышающих количество эндогенных бета-клеток
 - 1.3.** Генная терапия эндокринных заболеваний
 - 1.4.** Разработка лекарственных препаратов, повышающих чувствительность гипоталамуса к гомеостатическим стимулам
- Б.2. РАЗРАБОТКА СХЕМ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ**
- Б.3. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ С ПОМОЩЬЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ, НУТРИЦЕВТИЧЕСКИХ И КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ:**
 - 3.1.** Мелатонин
 - 3.2.** Соматотропин
 - 3.3.** Продукты секреции гормона роста, такие как соматолиберин, грелин и агонисты грелина
 - 3.4.** Тироксин
 - 3.6.** Глюкокортикоиды
 - 3.7.** Минералокортикоиды



- 3.8. Андрогены
- 3.9. Хорионический гонадотропин
- 3.10. Менотропин
- 3.11. Эстроген
- 3.12. Гестаген
- 3.13. Дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат
- 3.14. Инсулин
- 3.15. Амилин
- 3.16. Эритропоэтин

Б.4. НЕГОРМОНАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ИЗМЕНЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

- 4.1. Дислипотеинемия
- 4.2. Снижения минеральной плотности костной ткани
 - 4.2.1. Антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты)
 - 4.2.2. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM)
 - 4.2.3. Костно-анаболические препараты (аналоги паратгормона, симвастатин)
- 4.3. Углеводный обмен - метформин
- 4.4. Гипертензия
- 4.5. Рационализация полифармакотерапии
 - 4.5.1. Безопасные аналоги метаболически неблагоприятных препаратов
 - 4.5.2. Выявление лекарственных препаратов для многофункциональной монофармакотерапии

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ЭПИГЕНЕТИКА – это расшифровка и наследование информации без каких-либо изменений в нуклеотидной последовательности ДНК. Это охватывает все механизмы, необходимые для раскрытия генетической программы роста, развития и созревания, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов, альтернативный транскрипционный сплайсинг, малые РНК, некодирующие РНК и сайленсинг генов. Эпигенетически наследуемые изменения известны как эпимутации, и различные факторы, включая образ жизни и питание, влияют на скорость и степень старения, наличие и возникновение различных возрастных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, рак и остеоартрит.

(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Возрастные изменения в уровнях массового метилирования ДНК
- 1.2. Возраст-зависимое ремоделирование хроматина
 - 1.2.1. Модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование)
 - 1.2.2. Динамическая реорганизация гетерохроматина
 - 1.2.3. Образование специализированных участков факультативного гетерохроматина
 - 1.2.4. Реорганизации гетерохроматина при преждевременном ускоренном старении
 - 1.2.5. Белки Поликомб (PcG) и Триторакс (trxG) и их функциональные двойники у человека в эпигенетическом регулировании

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Являются ли массовые изменения метилирования ДНК клеточно- и тканеспецифическими?
- 2.2. Имеются ли геноспецифические изменения в метилировании ДНК?
- 2.3. Являются ли модификации гистонов при старении клеточно- и тканеспецифическими?
- 2.4. Каковы возрастные профили малых и некодированных РНК?
- 2.5. Как эпигенетика регулирует сайленсинг генов и реактивацию генов при старении?
- 2.6. Каково соотношение между эпигенетическими модификациями и функциональными возможностями клеток?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Воздействие факторов внешней среды на эпигенетические процессы при старении
 - 3.1.1. Тяжелые металлы и питательные микроэлементы
 - 3.1.2. Биоактивные пищевые компоненты, включая витамины
 - 3.1.3. Фитоэстрогены
 - 3.1.4. Ксеногорметиновые соединения и горметины, включая полифенолы и фла-

ваноиды

- 3.1.5. Жирные кислоты и липиды
- 3.1.6. Углеводы
- 3.1.7. Белки
- 3.2. Влияние образа жизни на эпигенотип при старении
 - 3.2.1. Психоактивные вещества (алкоголь, никотин, опиаты, марихуана)
 - 3.2.2. Ограничение калорий
 - 3.2.3. Физическая активность
 - 3.2.4. Психоэмоциональный стресс
 - 3.2.5. Воздействие медицинских процедур на эпигенотип при старении
- 3.3. Циркадианное эпигенетическое программирование и его роль в старении
- 3.4. Эпигенетические изменения у монозиготных близнецов при старении
- 3.5. Старение и переустановка эпигенотипа при клонировании
- 3.6. Эпигенетическая эпидемиология возраст-зависимых заболеваний
 - 3.6.1. Пре- и постнатальное эпигенетическое программирование возраст-зависимых заболеваний
 - 3.6.1.1. Метаболический синдром
 - 3.6.1.2. Гиперлипидемия
 - 3.6.1.3. Гипертензия
 - 3.6.1.4. Инсулинорезистентность
 - 3.6.1.5. Аутоиммунные заболевания.
 - 3.6.1.6. Нейродегенеративные расстройства
 - 3.6.1.7. Саркопения
 - 3.6.1.8. Остеопороз
 - 3.6.1.9. Атеросклероз
 - 3.6.1.10. Рак
- 3.7. Эпигенетические процессы с использованием моделей нуклеоцитоплазматических гибридов
- 3.8. Эпигенетические механизмы неонатального импринтинга в зависимости от возраста
- 3.9. Эпигенетические факторы, вовлеченные в синдром рождения крупного потомства при клонировании
- 3.10. Роль эпигенетических факторов в эффекте Лансинга - влияния возраста родителей



- 3.11.** Эпигенетические модификации при гетерохронных трансплантациях стволовых клеток (от старых животных молодым и наоборот)
- 3.12.** Эпигенетические процессы при перепрограммировании соматических клеток в стволовые (индуцированная плюрипотентность) при старении
- 3.13.** Эпигенетические процессы при ювенилизации растений с помощью их глубокой подрезки

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

- Б.1.** РАЗРАБОТКА ОДНО- ИЛИ МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКИХ КОМПЛЕКТОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА КРОВЯНЫХ КЛЕТОК
- Б.2.** ПЕРСОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ СКРИНИНГА ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПИЩЕВЫХ КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО МОДУЛИРОВАНИЯ
- Б.3.** РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ВЛИЯНИЯ НА ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ГРУППЫ ГЕНОВ, АССОЦИИРУЕМЫХ С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ, С ПОМОЩЬЮ ИНТРОДУЦИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ АГЕНТОВ (НАПРИМЕР, МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК) С ЦЕЛЬЮ ИСКУССТВЕННОГО ФОРМИРОВАНИЯ ДОЛГОЖИВУЩИХ ФЕНОТИПОВ
- Б.4.** ВОЗМОЖНОСТИ РЕАКТИВИЗАЦИИ ГЕТЕРОХРОМАТИНОВЫХ РЕГИОНОВ ХРОМОСОМ СТАРЫХ ЛЮДЕЙ ПРИ ПОМОЩИ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ (В Т.Ч. ВИЛОНА, ЭПИТАЛОНА, КОРТАГЕНА, ЛИВАГЕНА, ПРОСТАМАКСА)
- Б.5.** ВОЗМОЖНОСТЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПРИ ПОМОЩИ ЯДЕРНЫХ И ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ ЭКСТРАКТОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК
- Б.6.** РАЗРАБОТКА СРЕДСТВ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (В ЧАСТНОСТИ, ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ) ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ УЧАСТКИ ФАКУЛЬТАТИВНОГО ГЕТЕРОХРОМАТИНА (SAHF).



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОДЕМОГРАФИЯ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

СТАРЕНИЕ ЛЮДЕЙ постепенно замедляется, а средняя продолжительность жизни населения возрастает. Это имеет серьезные социальные и экономические последствия для отдельных людей, популяций и всего общества. Исследования, проводимые демографами, эпидемиологами и другими биогеронтологами, позволяют предположить, что будет достигнут дальнейший прогресс как в продолжительности жизни, так и поддержания здорового состояния все большего числа людей во всех популяциях, таким образом снижая демографическую нагрузку со стороны немощных и нуждающихся в посторонней помощи людей.



(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Глобальные тенденции в биодемографии
 - 1.1.1. Уменьшение смертности для всех возрастов
 - 1.1.2. Сглаживание кривой смертности по мере старения
- 1.2. Глобальные тенденции в эпидемиологии различных возрастных заболеваний
 - 1.2.1. Метаболический синдром
 - 1.2.2. Сердечно-сосудистые заболевания
 - 1.2.3. Нейродегенеративные заболевания
 - 1.2.4. Мускуло-скелетные заболевания
 - 1.2.5. Заболевания органов зрения
 - 1.2.6. Рак
- 1.3. Установленные факторы риска заболеваний и сопутствующие эпидемиологические данные
 - 1.3.1. Физическая инертность
 - 1.3.2. Стресс
 - 1.3.2.1. Физический
 - 1.3.2.2. Эмоциональный
 - 1.3.2.3. Умственный
 - 1.3.3. Употребление алкоголя
 - 1.3.4. Ожирение
 - 1.3.5. Наследственность (генетическая)
 - 1.3.6. Окружающие факторы
- 1.4. Появление различных инструментов биоинформационного анализа, полезных для биодемографических и эпидемиологических исследований
 - 1.4.1. NetAGE
 - 1.4.2. HAGR (Ресурс по геномике человеческого старения)
 - 1.4.3. GAN (Причинная зависимость человеческого старения)
 - 1.4.4. GenAge

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Каковы генетические маркеры предрасположенности к различным возрастным заболеваниям разных групп населения?
- 2.2. Каковы эпидемиологические профили основных заболеваний, связанных с образом жизни, у разных групп населения?
- 2.3. Каков диапазон скоростей старения разных групп населения и отдельных людей?
- 2.4. Каковы теоретические пределы увеличения продолжительности жизни?
- 2.5. Какие вопросы общественного здравоохранения относятся к увеличению продолжительности жизни населения?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Исследования по установлению полногеномных ассоциаций основных возрастных заболеваний
 - 3.1.1. Сердечно-сосудистых
 - 3.1.2. Нейродегенеративных
 - 3.1.3. Метаболический синдром
 - 3.1.4. Зрения
 - 3.1.5. Мускульных
- 3.2. Использование биоинформационного анализа для определения кандидатных генов, которые могут отвечать за предрасположенность к ожирению и другим проявлениям метаболического синдрома у людей разного возраста
- 3.3. Эпигенетические факторы, ассоциированные с повышенной предрасположенностью к ожирению и диабету 2 типа у представителей некоторых этнических групп (индейцев Пима, австралийских аборигенов, эфиопских евреев)
- 3.4. Факторы, влияющие на продолжительность жизни близнецов – оценка генетических, экологических и биологических факторов
- 3.5. Определение ассоциаций между влиянием питания (диеты) и генетическим полиморфизмом в разных популяциях с возрастными заболеваниями
 - 3.5.1. Определение роли потребления кальция и витамина В на инсулинорезистентность и предрасположенность к диабету 2 типа у пожилых людей
 - 3.5.2. Оценка роли содержания волокнистых продуктов и жиров в рационе больших популяций, а также гликемического индекса пищи на параметры, характеризующие интенсивность метаболизма и индекс массы тела людей
 - 3.5.3. Разработка принципов здорового гипокалорийного режима питания, соответствующего современным диетическим рекомендациям; долговременное (на протяжении 2 лет и более) наблюдение за тенденциями снижения веса и утраты жира у людей с избыточным весом, находящихся на этой диете



- 3.5.4. Генетическое обоснование глубоко укоренившейся догмы о влиянии ограничения калорийности питания на продолжительность жизни.
- 3.5.5. Изменения массы тела и другие параметры, представляющие факторы риска сердечнососудистых заболеваний
- 3.5.6. Влияние потребления витамина В11 и фолиевой кислоты на риск развития болезни Альцгеймера, сердечнососудистых заболеваний и т.д.
- 3.5.7. Использование эпидемиологических исследований для проверки возможности предотвращения или отсрочки развития возрастной катаракты с помощью обогащения питания антиоксидантами и насыщенными жирными кислотами
- 3.5.8. Эффективность использования лютеина и содержащихся в чае полифенолов для профилактики возрастной макулярной дегенерации
- 3.5.9. Определение соотношения белков и нуклеиновых кислот в пище, являющегося оптимальным для нормального функционирования мускуло-скелетной системы у пожилых людей
- 3.5.10. Изучение влияния витамина К на плотность костной ткани; определение эндогенных и экзогенных факторов, влияющих на абсорбцию и транспорт витамина К (липидный профиль, возраст, потребление витамина К с пищей) у пожилых людей
- 3.6. Определение ассоциаций между статусом витамина В, потреблением метионина и гомоцистеином плазмы крови с учетом генетического полиморфизма в различных популяциях
- 3.7. Оценка влияния образа жизни на гены и метаболизм – объединение данных, полученных в результате обзоров и биохимических исследований:
 - 3.7.1. Курение
 - 3.7.2. Переедание
 - 3.7.3. Чрезмерное употребление алкоголя
 - 3.7.4. Чрезмерное употребление кофе
 - 3.7.5. Недостаток физической активности
 - 3.7.6. Недостаток сна или чрезмерный сон
- 3.8. Роль гипергомоцистемии в
 - 3.8.1. Возраст-зависимом снижении нейрональных функций и когнитивных возможностей
 - 3.8.2. Патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при сердечнососудистых заболеваниях
- 3.9. Использование эпидемиологических исследований для изучения роли «одноуглеродных пищевых компонентов» в модификации метаболических и генетических путей, приводящих к развитию раковых клеток
 - 3.9.1. метионин;

- 3.9.2. холин;
- 3.9.3. фолат;
- 3.9.4. витамины группы В (в т.ч., В2, В6 и В12);
- 3.9.5. «Одноуглеродные антагонисты» (в т.ч., алкоголь).
- 3.10. Определение биохимических и патофизиологических процессов, лежащих в основе влияния витамина D и кальция на процесс канцерогенеза; изучение генетических и средовых факторов, влияющих на эти эффекты
- 3.11. Эпидемиология культурного и популяционного влияния на долгожителей
- 3.12. Исследование факторов, влияющих на очаги долгожительства:
 - 3.12.1. Абхазия
 - 3.12.2. Анды
 - 3.12.3. Алтай
 - 3.12.4. Якутия
 - 3.12.5. Окинава
 - 3.12.6. Сардиния
- 3.13. Создание подробной базы данных положительных воздействий известных и недавно открытых пищевых добавок и дополнений и других модуляторов положительного воздействия на здоровье человека
 - 3.13.1. Витамины и их некоторые положительные воздействия
 - 3.13.2. Антиоксиданты
 - 3.13.3. Минералы
 - 3.13.4. Катехины
 - 3.13.5. Горметины, в т.ч. полифенолы и флаваноиды

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ-ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

- Б.1. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ/ПОПУЛЯЦИОННО ОРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА
 - Б.1.1. Создание популяционно-специфических баз данных
 - Б.1.2. Поиск биомаркеров для оценки эпидемиологических факторов возрастных заболеваний



1.3. Рынок пищевых добавок и дополнений для поддержания здорового старения

Б.2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ/ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПРИНЯТИЯ ПРЕВЕНТИВНЫХ МЕР

Б.3. РАЗРАБОТКА И ТЕСТИРОВАНИЕ ВЕБ-ПРИЛОЖЕНИЙ ДЛЯ РАСЧЕТА ОПТИМАЛЬНЫХ РАЦИОНОВ И УРОВНЕЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЗДОРОВЬЯ

Раздел 12

МИКРОЭКОЛОГИЯ И СТАРЕНИЕ

МИКРООРГАНИЗМЫ ИЛИ МИКРОБЫ, которые живут на поверхности или внутри нашего тела, составляют нашу микробиоту. Определённая среда обитания или ниша этой микробиоты – это и есть наша микроэкология. И хотя уже некоторое время известно о том, что определённые микробы занимают определённые ниши в человеческом теле, такие аспекты как их относительная динамика, колебания численности популяций (в результате прямой конкуренции, обусловленной привычками человека, его поведением и работой иммунной системы), а также их значение и влияние на здоровье человека, иммунную защиту, сопротивляемость болезням и старение являются относительно новыми феноменами, которые ещё предстоит тщательно изучить. Сложные отношения между микробиотой и здоровьем, их непосредственное и долгосрочное влияние на старение человека – актуальные проблемы, изучение которых важно для разработки вмешательств с целью замедления старения.

(А) АСПЕКТЫ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Присутствие резидентных микроорганизмов в отдельных нишах человеческого тела
 - 1.1.1. Бактерии
 - 1.1.2. Грибы
 - 1.1.3. Простейшие
 - 1.1.4. Вирусы
- 1.2. Выделенные ниши
 - 1.2.1. Слизистая оболочка полости рта
 - 1.2.2. Поверхность кожи
 - 1.2.3. Ротоглотка
 - 1.2.4. Желудочно-кишечный тракт
 - 1.2.5. Мочеполовой тракт
 - 1.2.6. Прямая кишка
- 1.3. Поддержание «гомеостаза», или баланса, между конкурентными организмами (баланс хороших и плохих бактерий)
 - 1.3.1. Было обнаружено, что условно патогенные микроорганизмы, такие как *Candida albicans* и *Staphylococcus epidermidis*, размножение которых обычно сдерживается симбиотическими организмами, вызывают заболевания, если состав популяции локальной ниши нарушается в результате физического или химического воздействия, например, операции или приёма медикаментов (гормоны, антибиотики и т.д.), соответственно.
 - 1.3.2. Изменение этого баланса с возрастом. Известно, что у многих людей бактериальная флора меняется по мере старения.
- 1.4. Факторы риска изменения микроэкологии
 - 1.4.1. Старение
 - 1.4.2. Диета
 - 1.4.3. Чрезмерное использование антибиотиков
 - 1.4.4. Длительный приём кортикостероидов
 - 1.4.5. Злоупотребление алкоголем
 - 1.4.6. Угнетение иммунитета
 - 1.4.7. Оперативное вмешательство

А.2. ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ

- 2.1. Исследование изменений экосистемы «микрофлора-организм» в процессе старения
- 2.2. Установление индивидуальных профилей микробиоты и изменений в процессе старения
- 2.3. Исследование влияния факторов риска на состояние системы «организм человека-нормальная флора»
- 2.4. Изучение возрастных изменений во взаимодействии микрофлоры и иммунной системы организма
- 2.5. Изучение молекулярных взаимодействий между организмом и его микрофлорой в процессе старения

А.3. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ФАКТЫ, КОТОРЫЕ ЕЩЁ ПРЕДСТОИТ УСТАНОВИТЬ

- 3.1. Динамика микрофлоры как функция возраста – изменения/нарушения у определённых популяций и/или видов
 - 3.1.1. Возрастные изменения в эпителии, взаимодействующем с микрофлорой, и его верхних слоях:
 - 3.1.1.1. Гликопротеидные антигены
 - 3.1.1.2. Лактоферрин
 - 3.1.1.3. Системы местного иммунитета (секреторный иммуноглобулин А)
 - 3.1.2. Возрастные изменения в презептимальном защитном барьере, который представляет собой матрицу, состоящую из:
 - 3.1.2.1. Бактериального гликокаликса
 - 3.1.2.2. Поверхностных гликопротеидов эпителиальных клеток
 - 3.1.2.3. Эпителиальных полисахаридов
 - 3.1.2.4. Полисахаридов с распределением низкомолекулярных метаболитов различного происхождения
 - 3.1.2.5. Ионы минералов
 - 3.1.2.6. Органические ионы
 - 3.1.3. Возрастные изменения в состоянии барьерных тканей организма
 - 3.1.4. Возрастные изменения в метаболической активности микрофлоры в определённых нишах, таких как:
 - 3.1.4.1. Желудочно-кишечная
 - 3.1.4.2. Мочеполовая
 - 3.1.4.3. Ротоглотка
 - 3.1.5. Возрастные изменения в объёме биоактивных соединений, вырабатываемых микрофлорой, включая изучение стимулирующей и угнетающей регуляции таких соединений, как:
 - 3.1.5.1. Витамины



- 3.1.5.2. Гормоны
 - 3.1.5.3. Антибиотики
 - 3.1.5.4. Токсины
 - 3.1.5.5. Липиды
 - 3.1.5.6. Спирты
 - 3.1.5.7. Неизвестные биоактивные соединения
- 3.2.** Факторы риска при изменениях «нормальной» микрофлоры в человеческом организме
- 3.2.1. Заболевания, прежде всего желудочно-кишечные заболевания
 - 3.2.2. Инфекции – бактериальные, паразитические или вирусные
 - 3.2.3. Стресс, в особенности хронический стресс
 - 3.2.4. Нерегулярное или несбалансированное питание, хроническое и сознательное нарушение диеты
 - 3.2.5. Ятрогенное воздействие, например:
 - 3.2.5.1. Антибактериальная терапия
 - 3.2.5.2. Гормонотерапия
 - 3.2.5.3. Использование цитостатических препаратов
 - 3.2.5.4. Радиационная терапия
 - 3.2.5.5. Оперативное вмешательство
 - 3.2.6. Ксенобиотики различного происхождения
 - 3.2.7. Нарушения биоритма
 - 3.2.8. Чрезмерная фоновая радиация
 - 3.2.9. Магнитные аномалии
- 3.3.** Модуляция иммунной системы микрофлорой и влияние врождённой иммунной системы организма на динамику микрофлоры – взаимная зависимость
- 3.3.3. Возрастная или возраст-зависимая модуляция иммунной системы посредством феномена «взаимной молекулярной мимикрии» (когда микрофлора имитирует рецепторы/антигены макроорганизма и наоборот)
 - 3.3.4. Модулирующее действие желудочно-кишечной микрофлоры на выработку цитокинов (молекулы иммунной защиты организма) с широким спектром биологического воздействия
 - 3.3.5. Возрастные изменения в бактериальных популяциях, приводящие к тому, что иммунная система организма считает собственные бактерии чужеродными (или иммунологически инородными), и их негативные последствия для организма.
- 3.4.** Молекулярные взаимодействия между организмом и его микрофлорой как функция возраста

- 3.4.1. Низкомолекулярные частицы различных классов, участвующие в метаболизме
- 3.4.2. Участие бактериальных модулинов (модулирующих соединений) в регуляции гемодинамических параметров физиологической активности, такой как микроциркуляция в различных органах, свёртываемость крови и её текучесть, синтез гормонов, лёгочная вентиляция и т.д. К модулинам относятся, в частности, такие соединения:
 - 3.4.2.1. Гистамин
 - 3.4.2.2. Серотонин
 - 3.4.2.3. Простагландины
 - 3.4.2.4. Лейкотриены
 - 3.4.2.5. Свободные радикалы
 - 3.4.2.6. Факторы, активирующие тромбоциты, и т.д.
- 3.4.3. Участие микробных метаболитов и метаболических медиаторов в модуляции пролиферации, дифференциации клеток, апоптоза и метаболических реакций эукариотических клеток на клеточном и тканевом уровнях.
- 3.4.4. Молекулы, способствующие адгезии бактерий, адгезии клеток и росту популяций микрофлоры. К ним относятся, в частности:
 - 3.4.2.1. Олигомерные молекулы или белковые олигомеры
 - 3.4.2.2. Слущенные клетки эпителия
 - 3.4.2.3. Органеллы
 - 3.4.2.4. Крупномолекулярные токсины
 - 3.4.2.5. Молекулы системы регуляции “quorum sensing” (дистанционные микроб-микробные взаимодействия)
 - 3.4.2.6. Сверхсложные образования слоёв презепителиального защитного барьера
- 3.4.5. Физико-химические процессы и параметры, обуславливающие гомеостаз контактных зон:
 - 3.4.5.1. Местные кислотнo-щелочные условия
 - 3.4.5.2. Ёмкость
 - 3.4.5.3. Окисление-восстановление
 - 3.4.5.4. Реологические условия
 - 3.4.5.5. Буферные свойства и т.д.
- 3.4.6. Молекулярно-динамические процессы, фолдинг и рефолдинг, конформационный переход, т.е. изменение геометрии молекулы не в результате химических реакций, а за счёт рекомбинации различных межмолекулярных контактов.



(Б) АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ И РЕНТАБЕЛЬНОСТИ

Б.1. ИНДИВИДУАЛЬНО ПОДОБРАННАЯ ТЕРАПИЯ

- 1.1. Определение индивидуальных профилей микрофлоры и микробиоты
- 1.2. Исследование возраст-зависимых изменений микрофлоры
- 1.3. Поддержание популяций микрофлоры на ожидаемых для каждого возраста уровнях

Б.2. ПРОБИОТИКИ

- 2.1. Пищевые добавки, состоящие из полезных живых бактериальных культур
 - 2.1.1. Активные йогуртовые культуры
 - 2.1.2. Таблетки с питательными веществами
 - 2.1.3. Индивидуально подбираемые/универсальные таблетки для нормализации микрофлоры

Б.3. СТРАТЕГИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИ КОТОРЫХ ПРОИСХОДИТ НАРУШЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ ОПРЕДЕЛЁННЫХ НИШ

- 3.1. Анализ специфических белков с использованием антител
- 3.2. Обнаружение биомаркеров
- 3.3. Метаболиты как маркеры для прогнозирования начала заболевания
- 3.4. Обнаружение ингибиторов метаболизма или веществ, связывающих метаболиты, для включения/выключения процессов
- 3.5. Исследование микробиома (геном бактерий микрофлоры) как способ понять другие комплексные заболевания, такие как рак и аутоиммунные расстройства
- 3.6. Модуляция микрофлоры с целью контроля аллергии или симптомов аллергии



РЕПРОДУКЦИЯ И СТАРЕНИЕ

С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ, старение в основном считается пост-репродуктивным эмерджентным феноменом. В эволюционных историях жизни животных быстрое половое созревание, ранняя репродукция и высокие репродуктивные результаты ассоциируются с короткой продолжительностью жизни, в то время как медленное половое созревание, поздняя репродукция и низкие репродуктивные результаты ассоциируются с длительной продолжительностью жизни. Хотя генетические факторы, связывающие репродукцию и старение, находятся в процессе открытия, необходимы подробные молекулярные исследования, характеризующие эти факторы в разных организмах и людях. Такие исследования пролили бы больше света на молекулярные механизмы, связывающие старение и репродукцию и, возможно, помогли бы разделить репродукцию и старение у людей, чтобы увеличить репродуктивный потенциал или продолжительность жизни либо то и другое вместе.



(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УЖЕ УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Возрастзависимые изменения репродукции в рамках:
 - 1.1.1. Дисбаланса половых гормонов
 - 1.1.2. Снижения либидо
 - 1.1.3. Мутаций и хромосомных aberrаций в половых клетках
 - 1.1.4. Апоптоза половых клеток
- 1.2. Изменение старения в зависимости от репродукции
 - 1.2.1. Удаление линии половых клеток у *Drosophila* и *C. elegans* увеличивает продолжительность жизни на 60%
 - 1.2.2. Беременность сокращает продолжительность жизни
 - 1.2.3. Замедленная репродукция приводит к замедлению старения
 - 1.2.4. Высоко-общественные кроты и общественные насекомые являются исключением из правила
 - 1.2.5. Сложное взаимодействие между репродуктивными сигналами и другими сигнальными путями
 - 1.2.6. Гормональные пути, контролирующие репродукцию и продолжительность жизни, действуют независимо и могут быть разделены

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Насколько действенен «Эффект бабушки»?
- 2.2. Как репродукция может быть отделена от старения у человека?
- 2.3. Каково воздействие репродукции на продолжительность жизни у мужского пола по сравнению с женским?
- 2.4. Каковы вредные и полезные последствия пост-репродуктивных изменений в гормонах?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Метаболические причины снижения репродукции
 - 3.1.1. Связь между метаболизмом глюкозы и жирных кислот и метаболизмом холестерина
 - 3.1.1.1. Стеатоз печени и атеросклероз
 - 3.1.1.2. Холестерозы желчного пузыря

- 3.1.1.3. Инсулинорезистентность и атеросклероз
- 3.1.1.4. Гендерспецифический метаболизм холестерина
- 3.1.1.5. Метаболизм липидов и синтез половых гормонов.
- 3.1.2. Роль половых гормонов в метаболизме энергетических субстратов
 - 3.1.2.1. Эстрогены и жировая ткань
 - 3.1.2.2. Андрогены и мышечная ткань
- 3.2. Механизмы антагонизма репродукции и долгожительства
 - 3.2.1. Эндокринное влияние на соматические ткани
 - 3.2.2. Перераспределение пластических и энергетических ресурсов от сомы к герме
 - 3.2.3. Поведенческие затраты на репродукцию
- 3.3. Механизм антагонизма репродукции и долгожительства у общественных насекомых и незначительное воздействие репродукции на долгожительство у кротов
 - 3.3.1. Отличия в эндокринном влиянии по сравнению с другими организмами
- 3.4. Кросс-гендерное воздействие на долгожительство
 - 3.4.1. Влияние мужского пола на продолжительность жизни женского пола и наоборот
 - 3.4.2. Материнское наследование
- 3.5. Механизм половых различий, воздействующих на продолжительность жизни
 - 3.5.1. Социальная компонента
 - 1.5.1.1. Генетические причины поведенческого риска у мужского пола
 - 3.5.2. Биологическая компонента
 - 1.5.2.1. Гетерогаметный и гомогаметный пол
 - 1.5.2.2. Различия в нейроэндокринной регуляции между полами
 - 1.5.2.3. Скорость укорочения теломер в зависимости от пола
 - 1.5.2.4. Различия антиокислительного статуса между полами
 - 1.5.2.5. «Эффект бабушки»
 - 1.5.2.6. Метаболические особенности у женщин в пре- и постменопаузальный период
 - 1.5.2.7. Мужское старение



(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ- ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

Б.1. ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

- 1.1. Определение генетических маркеров (например, метаболизма липидов, гормонального гомеостаза) ускоренного старения в контексте репродукции
- 1.2. Рекомендации по снижению/определению воздействия присутствия генетических маркеров

Б.2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНТЕРВЕНЦИИ ДЛЯ ПОМОЩИ С ДЕТОРОЖДЕНИЕМ

- 2.1. у людей старшего возраста без накопления мутаций
- 2.2. у людей молодого возраста с проблемами зачатия

Б.3. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНТЕРВЕНЦИИ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ РЕПРОДУКЦИИ И СТАРЕНИЯ

Раздел 14

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА СТАРЕНИЕ

ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ, как естественные, так и связанные с деятельностью человека, играют критическую роль в определении продолжительности жизни организмов. Было показано, что в то время как гены отвечают только за 25%-35% колебаний продолжительности жизни, то факторы внешней среды отвечают за 65%-75% колебаний долголетия. Факторы, относящиеся к стилю жизни, включая социально-экономические факторы, влияют на ожидаемую продолжительность жизни человека. Хорошо известна связь между факторами внешней среды и увеличением риска для здоровья человека, а также увеличением смертности среди пожилых людей. Однако, важно установить различие между тем, как старение увеличивает восприимчивость к влиянию окружающей среды, и тем, как окружающая среда изменяет скорость старения. Старение и возрастные заболевания многофакторны по своей природе и включают такие неконтролируемые элементы как генетическая предрасположенность и такие более легко контролируемые элементы, такие как окружающая среда и образ жизни. Вследствие этого, важно узнавать и изучать факторы внешней среды и факторы, относящиеся к стилю жизни, чтобы их можно было убрать из формулы старения для увеличения продолжительности жизни.



(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УЖЕ УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Старение приводит к уменьшению гомеостаза/гомеодинамики
 - 1.1.1. Генетически детерминированные иммунные изменения при старении
 - 1.1.2. Приобретенные иммунные изменения при старении
 - 1.1.3. Гомеостаз циркадного ритма
 - 1.1.4. Водный и ионный гомеостаз
- 1.2. Факторы внешней среды влияют на старение и возрастные заболевания
 - 1.2.1. Участие активных форм кислорода (АФК) и других свободных радикалов, полученных разными способами
 - 1.2.1.1. Радиация
 - 1.2.1.2. Редокс-активные ионы металла
 - 1.2.1.3. Загрязнители
 - 1.2.1.4. Токсины
 - 1.2.1.5. Ксенобиотики
 - 1.2.1.6. Питательные вещества
 - 1.2.1.7. Фармацевтические препараты
 - 1.2.1.8. Детергенты
 - 1.2.1.9. Аллергены
 - 1.2.1.10. Лечебные и косметические процедуры
 - 1.2.2. Редокс-инертные металлы, например, алюминий, играют роль в возрастных заболеваниях
 - 1.2.3. Пищевые модуляции
 - 1.2.3.1. Пищевые ресурсы («монопитание»)
 - 1.2.3.1.1. Рыба и морепродукты (полиненасыщенные жирные кислоты)
 - 1.2.3.1.2. Красное вино (полифенолы)
 - 1.2.3.1.3. Оливковое масло (олеиновая кислота)
 - 1.2.3.1.4. Крестоцветные (антиоксиданты)
 - 1.2.3.1.5. Яблоки (пектин)
 - 1.2.3.2. Ограничение калорий
 - 1.2.3.2.1. Животная пища против растительной
 - 1.2.3.2.2. Полностью безжировое питание
 - 1.2.3.2.3. Питание без насыщенных жиров
 - 1.2.3.2.4. Медленно перевариваемые углеводы
 - 1.2.4. Негативное воздействие современных методов выращивания и обработки продуктов питания на старение и возрастные заболевания
 - 1.2.4.1. Химические удобрения, пестициды, консерванты
 - 1.2.4.2. Трансжиры

- 1.2.5. Положительное воздействие пищевых добавок, содержащих витамины и минералы
- 1.2.6. Влияние температуры на старение
 - 1.2.6.1. Влияние пониженной температуры окружающей среды на увеличение продолжительности жизни
 - 1.2.6.2. Температурный гормезис
 - 1.2.6.3. Белки теплового шока и другие шапероны
- 1.3. Социально-экономические факторы, влияющие на старение и долголетие
 - 1.4.1. Бедность
 - 1.4.2. Жилищные условия
 - 1.4.3. Условия труда
 - 1.4.4. Социальные стрессы

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Какие изменения в окружающей среде могут улучшить здоровье и выживаемость?
- 2.2. Какая связь между воздействием определенных факторов окружающей среды и образа жизни в молодом возрасте и здоровьем и выживаемостью в более старшем возрасте?
- 2.3. Как выражаются индивидуальные ответы на изменения условий окружающей среды?
- 2.5. Какие отношения между внешними и внутренними факторами, вызывающими стресс?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Окислительный стресс и старение
 - 3.1.1. Подтверждение теории «скорости жизни»
 - 3.1.2. Влияние давления кислорода на долголетие
 - 3.1.3. Пути и механизмы белковой репарации
- 3.2. Пути хронического воспаления в стареющих клетках
- 3.3. Питание и старение
 - 3.3.1. Анализ питания как потенциальный регулятор скорости старения
 - 3.3.2. Молекулярные механизмы пищевых добавок
 - 3.3.3. Молекулярные механизмы влияния ограничения калорий и монопитания
- 3.4. Механизмы влияния температур на скорость старения
- 3.5. Световой режим и старение
 - 3.5.1. Усиление жизненной активности при свете как фактор, усиливающий старение
 - 3.5.1.1. Механизмы активации размножения
 - 3.5.1.2. Изменение соотношения между отдыхом и активностью
 - 3.5.2. Подавление нейроэндокринного регулирования в темноте



- 3.6. Ионизирующее излучение и старение
 - 3.6.1. Пути радиационного гормезиса
 - 3.6.2. Механизмы адаптационного отклика на радиацию
 - 3.6.3. Гипер-радиационная чувствительность и ускорение старения
 - 3.6.4. Радиационный онкогенез
- 3.7. Механизм действия редокс-инертных металлов при вызывании возрастных заболеваний
- 3.8. Гравитационные колебания и долголетие

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ-ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

- Б.1. РАЗРАБОТКА ИНДИВИДУАЛЬНО-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГЕНОМИКИ И ПРОТЕОМИЧЕСКИХ ПРОФИЛЕЙ ДЛЯ НЕМЕДЛЕННОЙ И ЗАМЕДЛЕННОЙ РЕАКЦИЙ НА ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ**
- Б.2. СТРАТЕГИИ РАЗРАБОТКИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**
 - 2.1. Разработка технологии «лабораторий на микросхеме» для мониторинга токсических бионакоплений
 - 2.2. Разработка биологических тестов, предоставляемых медицинским работникам, для использования с другими стандартными анализами крови и другими лабораторными анализами у пациентов
 - 2.3. Разработка металлхелатных препаратов, которые можно будет использовать для поддержания «здорового уровня» любого конкретного металла в теле человека
- Б.3. СТРАТЕГИИ И ПРОДУКТЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ОЧИСТКИ ОТ ПОВРЕЖДЕННЫХ БЕЛКОВ**
 - 3.1. Препараты для улучшения укладки белка
 - 3.2. Препараты для повышения активности шаперонов
 - 3.3. Препараты для улучшения активности распада белков
- Б.4. СОЗДАНИЕ ГЕРОНТОТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ БАЗ ДАННЫХ, ВКЛЮЧАЯ ИНФОРМАЦИЮ ПО НЕЙРОТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ. СВЯЗЬ С ДАННЫМИ, ОТНОСЯЩИМИСЯ К ГОРМЕТИЧЕСКИМ УРОВНЯМ.**
- Б.5. СБОР ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ НА РАННЕЙ СТАДИИ ВОЗДЕЙСТВИЯ, ПРИВОДЯЩЕГО К ВОЗРАСТНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ В БОЛЕЕ ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ.**



ПОИСК И РАЗРАБОТКА ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

ГЕРОПРОТЕКТОРАМИ ЯВЛЯЮТСЯ любые вещества, условия или их сочетания, которые помогают поддерживать молодое состояние организма, замедлять возрастные функциональные нарушения, предотвращать или задерживать начало возрастных заболеваний и способствовать сохранению здорового состояния организма. Все исследования старения, осознанно или неосознанно, используют стратегии открытия новейших и эффективных геропротекторов.



(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Экспериментальная модуляция старения, здорового состояния организма и продолжительности жизни возможно, по меньшей мере, в модельных системах
 - 1.1.1. Ограничение калорий как геропротектор
- 1.2. Другие известные потенциальные геропротекторы
 - 1.1.2. Лекарства против диабета
 - 1.1.2.1. Метформин
 - 1.1.2.2. Диабенол
 - 1.1.2.3. Буформин
 - 1.1.3. Гормоны
 - 1.1.3.1. Тироксин
 - 1.1.3.2. Преднизолон
 - 1.1.3.3. ДЭА
 - 1.1.3.4. Мелатонин
 - 1.1.4. Промежуточные продукты биологического цикла
 - 1.1.4.1. Раствор сукцината
 - 1.1.5. Нейротропные вещества
 - 1.1.5.1. Фенитоин
 - 1.1.5.2. Депранил
 - 1.1.6. Пептиды или пептидные миметики
 - 1.1.6.1. Эпиталамин и эпиталон
 - 1.1.6.2. Вилон
 - 1.1.7. Антиоксиданты
 - 1.1.7.1. Витамин Е
 - 1.1.7.2. Коэнзим Q-10
 - 1.1.7.3. Бета-каротин
 - 1.1.8. Травы, растения, адаптогены, горметины
 - 1.1.8.1. Гингко билоба
 - 1.1.8.2. Женьшень
 - 1.1.8.3. Полифенольные соединения
 - 1.1.8.4. Флаваноиды
 - 1.1.8.5. Специи

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Какова молекулярная основа действия геропротекторов в модельных системах?
- 2.2. Действуют ли геропротекторы для разных видов, особенно для людей?
- 2.3. Как отслеживать потенциальные геропротекторы для людей?
- 2.4. Можем ли мы применять многофакторный анализ для оценки множественных последствий воздействия использования геропротекторов?

- 2.5. Какая связь между внешними (окружающая среда) и внутренними (микробиота) факторами с геропротекторами?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Определение и разработка молекулярной основы геропротекторов
 - 3.1.1. Улучшенный скрининг
 - 3.1.2. Разработка методики высокопропускного скрининга
 - 3.1.3. Разработка методики синхронного скрининга с точки зрения сравнения защитного и токсичного воздействий
 - 3.1.4. Изменения сигнальных путей клеток
 - 3.1.5. Активация ДНК-репарации
 - 3.1.6. Модуляция цитокина
 - 3.1.7. Индукция механизма действия природных антиоксидантов
 - 3.1.8. Модуляция сиртуиновой цепи
 - 3.1.9. Открытие биомаркеров
 - 3.1.10. Модуляция деятельности шаперонов
- 3.2. Улучшение классификации геропротекторов:
 - 3.2.1. Применение молекулярных данных для классификационной основы
 - 3.2.2. Широкомасштабная корреляция эпидемиологии «маркеров старения» с количеством основных возрастных заболеваний (диабет, атеросклероз, болезнь Альцгеймера и др.), неотложных состояний (инфаркт миокарда, инсульт), утрат дееспособности и смертей.
 - 3.2.3. Сравнение патофизиологических данных
 - 3.2.4. Установление правильных патоморфологических критериев для определения причины смерти лабораторных животных (например, приматов)
 - 3.2.5. Создание плана-схемы необходимых интегральных индикаторов и модельных систем для скрининга геропротекторов
- 3.3. Расширить молекулярной основы известных геропротекторов и переход на опыты с участием людей
 - 3.3.1. Мелатонин
 - 3.3.1.1. Воздействие на трансформацию, апоптоз и старение клеток
 - 3.3.1.2. Регуляторное воздействие в ЦНС
 - 3.3.1.3. Воздействие на экспрессию теломеразы и длину теломер
 - 3.3.1.4. Воздействие на производство свободных радикалов в митохондриях
 - 3.3.1.5. Воздействие на секрецию гормонов
 - 3.3.2. Пептиды и пептидные миметики
 - 3.3.2.1. Продолжение анализа экстрактов пептидных фракций вилочковой железы и эпифиза, экстрагированных разными способами, исследование их геропротекторной активности
 - 3.3.2.2. Воздействие на паттерны экспрессии гена



- 3.3.2.3. Деятельность систем АППД
- 3.3.2.4. Адрегенная и неадрегенная модуляция
- 3.3.2.5. Очистка и адсорбция пептидов
- 3.3.3. Гормон роста
 - 3.3.3.1. Воздействие на рецепторы IGF-1
 - 3.3.3.2. Воздействие экспрессии ГР как функция ограничения калорий
 - 3.3.3.3. Скрининг агонистов рецепторов IGF-1
- 3.3.4. Адаптогены и горметины
- 3.3.5. Лекарственные вещества
- 3.3.6. Нейротропные вещества
- 3.3.7. Антиоксиданты
- 3.3.8. Миметики ограничения калорий
- 3.4. Разработка общих принципов геропротекторных исследований
 - 3.4.1. Отбор экспериментальных моделей
 - 3.4.2. Отбор маркеров физиологического возраста
 - 3.4.3. Разработка унифицированных тестовых отчетов о потенциальной эффективности геропротекторов для животных (обезьян, крыс, мышей, фруктовых мух, нематод, дрожжей)
 - 3.4.4. Разработка принципов доклинического и клинического тестирования

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ- ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

Б.1. РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКТОВ ДЛЯ ГЕРОПРОТЕКТОРНОГО СКРИНИНГА ДЛЯ ЛАБОРАТОРИЙ

- 1.1. Разработка высокопропускного скрининга
- 1.2. Определение биомаркеров для геропротекторного использования

Б.2. РАЗРАБОТКА МНОЖЕСТВА ПРИМЕНЕНИЙ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

- 2.1. Возросший скрининг применения
- 2.2. Совмещение профилирования населения с использованием геропротекторов
- 2.3. Воздействие окружающей среды на геропротекторы
- 2.4. Регуляторное развитие рынка для разработки руководства и применения геропротекторов.

Б.3. РАЗРАБОТКА СПЕЦИФИЧЕСКИХ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ В ФОРМЕ:

- 3.1. Пищевых добавок
- 3.2. Препараты местного применения
- 3.3. Медицинские лечебные средства, включая лекарства, инъекции, хирургические вмешательства

Раздел 16

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ

ЧЕЛОВЕЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ обычно измеряется хронологически, и многие возрастные заболевания, являющиеся прямым результатом старения, описываются на основании хронологического возраста индивида. Вместе с тем, хронологический возраст не всегда может отражать истинные последствия для стареющего организма, в то время как одновременно может происходить множество изменений и, как это нередко бывает, это случается гораздо раньше, чем появляются видимые проявления старения. Следовательно, одной из приоритетных областей исследования является определение молекулярных маркеров старения, которые позволили бы прогнозировать «реальный биологический возраст» человеческого тела, а впоследствии – начало возрастных заболеваний.



(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Хорошие сравнимые модельные системы продолжительности жизни и старения
 - 1.1.1. Голый землекоп (продолжительность жизни 25-28 лет)
 - 1.1.2. Близкая родственница голого землекопа – землеройка (продолжительность жизни 2-3 года)
 - 1.1.3. Подоспора и другие виды грибов
 - 1.1.4. Долгоживущие и короткоживущие черви как модели (*C. elegans*)
 - 1.1.5. Долгоживущие самки общественных насекомых (пчелы, осы, муравьи и т.п.)
- 1.2. Установление различных моделей старения органов, тканей и систем:
 - 1.2.1. Старение мозга
 - 1.2.2. Старение кожи
 - 1.2.3. Старение мышц
 - 1.2.4. Старение костей
 - 1.2.5. Иммунная система
 - 1.2.6. Эндокринная система
 - 1.2.7. Репродуктивная система
- 1.3. Молекулярные изменения при старении
 - 1.3.1. Измененная экспрессия генов
 - 1.3.2. Изменения в содержании белка и активности
 - 1.3.3. Аккумуляция макромолекулярного повреждения
- 1.4. Важность эпигенетических изменений для старения и продолжительности жизни – и их влияние на поиск биомаркеров
 - 1.4.1. Метилирование
 - 1.4.2. Ацетилирование
 - 1.4.3. Другие модификации

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Может ли сравнительная биология, используя соответствующие животные модели, привести к открытию новейших биомаркеров старения?
- 2.2. Будет ли получено один или несколько биомаркеров старения?
- 2.3. Можем ли мы осуществлять мониторинг деятельности регулирующих систем в теле человека с целью идентификации и характеристики процесса биологического старения?
- 2.4. Являются ли неинвазивные методы измерения молекулярного возраста реальной возможностью?
- 2.5. Что является лучшим материалом для биологических проб (слюна, моча, кровь, образец ткани) в исследованиях биомаркеров?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 1.1. Отношения между биомаркерами старения модельной системы и человека
 - 1.1.1. Исследование нескольких параметров в одной модельной системе
 - 1.1.2. Использование сочетания инвазивных и неинвазивных методов
 - 1.1.3. Разумный выбор значений параметров в интервале 10-20% от средней ожидаемой продолжительности жизни.
 - 1.1.4. Исследование разной продолжительности жизни в разных линиях одного вида
 - 1.1.5. Больше число экспериментальных организмов для улучшения статистической изменчивости и повышения надежности
- 1.2. Уже известные или находящиеся в стадии открытия биомаркеры
 - 1.2.1. p16INK4a
 - 1.2.2. Теломер и теломераза
 - 1.2.3. Окислительное повреждение
 - 1.2.3.1. ДНК (8-оксогуанин)
 - 1.2.3.2. Белок (карбонилирование)
 - 1.2.3.3. Липиды (малондиальдегид и 4-гидроксиноненал)
 - 1.2.4. Удаление мтДНК
 - 1.2.5. Белки теплового шока
 - 1.2.6. Содержание аполипопротеинов
 - 1.2.7. Антиокислительные ферменты
 - 1.2.7.1. Тиоредоксин
 - 1.2.7.2. Пероксиредоксин
 - 1.2.7.3. Супероксиддисмутаза
- 1.3. Исследования на человеке и применение неинвазивных методов
 - 1.3.1. Привлечение добровольцев (в возрасте 20-80 лет) в статистически значимом количестве (> 1000)
 - 1.3.1.1. Монозиготные и дизиготные близнецы
 - 1.3.1.2. Семьи с долгожителями
 - 1.3.1.3. Столетние долгожители
 - 1.3.2. Сбор предварительной информации о здоровье и истории от каждого добровольца
 - 1.3.3. Кровь как важный ресурс для поиска потенциальных биомаркеров; эффективность уже найденных биомаркеров, таких как:
 - 1.3.3.1. Цитокины
 - 1.3.3.2. p16INK4a
 - 1.3.4. Сбор данных по различным методам и тестам:
 - 1.3.4.1. Поведенческие
 - 1.3.4.2. Психологические
 - 1.3.4.3. Биохимические
 - 1.3.4.4. Генетические
 - 1.3.4.5. Общественные



- 1.3.4.6. Демографические
- 1.3.4.7. ЯМР
- 1.3.4.8. ПЭТ
- 1.3.5. Полный анализ генетической последовательности
 - 1.3.5.1. SNP-анализ и библиотека
- 1.3.6. Построение математических и статистических моделей широкомасштабных данных и интеграции данных
- 1.4. Разработка современных технических методов
 - 1.4.1. Крупномасштабная протеомика
 - 1.4.2. Крупномасштабная геномика
 - 1.4.3. РНК (профили экспрессии мРНК)
 - 1.4.4. Поиск новых биомаркеров
- 1.5. Исследование состояния антиоксидантной защиты тканей и клеток
- 1.6. Оценка интегрального антиоксидантного потенциала
- 1.7. Характеристика устойчивости биологических структур к индуцированному окислению
- 1.8. Разработка методов количественной оценки окислительного и карбонильного стресса в тканях (экспресс-методы измерения карбонильных групп белков, мало-нилдальдегида, метилглиоксаля, гомоцистеина и других метаболитов)

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

Б.1. РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКТОВ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ГЕНОМИКИ

- 1.1. Разработка комплектов для определения/диагностики возрастных заболеваний на ранней стадии
- 1.2. Маркетинговое консультирование с целью разъяснения последствий возраста и возрастных нарушений
 - 1.2.1. Генетическое консультирование
 - 1.2.2. Биохимическое консультирование
 - 1.2.3. Психологическое консультирование

Б.2 РАЗРАБОТКА «ЛАБОРАТОРИЙ НА ЧИПЕ», ПОЗВОЛЯЮЩИХ ОПРЕДЕЛЯТЬ МНОГОЧИСЛЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Б.3 РАЗРАБОТКА МЕТОДИК, ПОЗВОЛЯЮЩИХ НЕИНВАЗИВНЫМ СПОСОБОМ, IN VIVO, ОЦЕНИВАТЬ КЛЕТОЧНУЮ СТРУКТУРУ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК В ТКАНИ;

Б.2 РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОГО АППАРАТА ДЛЯ АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ ПО ИСКУССТВЕННОМУ ИНТЕЛЛЕКТУ ПОИСКУ БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДОЛГОЛЕТИЯ И СТАРЕНИЯ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ и биологические процессы, такие как старение и долголетие, являются очень сложными интерактивными и динамическими. Стандартные аналитические подходы, основанные на редукционизме, позволяют лишь приближенное описание при наличии множества различных уровней и порядков сложности. Данная проблема еще более усложняется при необходимости учитывать в ходе анализа популяционную и эволюционную динамику, а также при попытках сделать достоверные обобщения и прогнозы, и найти стратегические решения. Применение статистического и математического моделирования способствует проведению исследований в области геронтологии и разработке методов медицинского вмешательства.



(А) АСПЕКТЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. РАНЕЕ УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Увеличение количественного анализа данных по старению и разработка математических моделей
 - 1.1.1. Многочисленные системы математического моделирования
 - 1.1.2. Анализ динамических систем
 - 1.1.3. Методологические разработки для обработки сложных данных
 - 1.1.3.2. Улучшенные вычислительные способности
 - 1.1.3.3. Улучшенное понимание сложных данных
 - 1.1.3.4. Улучшенные математические модели
 - 1.1.4. Разработка матриц для математического моделирования:
 - 1.1.4.2. Метаболических систем
 - 1.1.4.3. Эндокринных систем
 - 1.1.5. Ферментативных реакций
 - 1.1.6. Козволюция эмпирических моделей и теоретических моделей
 - 1.1.6.1. Эмпирические модели
 - 1.1.6.2. Теоретические модели
 - 1.1.6.3. Подходы системной биологии
- 1.2. Закона Гомпертца и его модификации, уравнение Гомпертца-Мейкхема
 - 1.2.1. Разработка моделей для анализа популяционной гетерогенности при старении
 - 1.2.2. теория
- 1.3. Моделирование различных нейродегенеративных заболеваний *in-silico*

А.2 ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, НА КОТОРЫЕ НУЖНО ОТВЕТИТЬ

- 2.1. Что можно показать с помощью математических моделей процесса старения?
- 2.2. Смогут ли научные предсказания и теории помочь в понимании множества факторов, вовлеченных в процесс старения?
- 2.3. Сможем ли мы моделировать теоретические изменения, сопряженные с увеличенной продолжительностью жизни в модельном организме, и предсказывать изменения в этом организме на молекулярном уровне, или мы сможем лучше моделировать изменения комплексных биологических взаимодействий в организме?

А.3. НАУЧНЫЕ ФАКТЫ, ВСЕ ЕЩЕ ТРЕБУЮЩИЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ

- 3.1.1. Математический анализ процессов биологического контроля при старении
- 3.1.2. Изучение влияния биологических процессов при старении и разработка последующих математических моделей
- 3.1.3. Разработка количественных методов в биологии развития

- 3.1.4. Изучение защитных систем организма и моделирование их влияния на продолжительность жизни
- 3.1.5. Количественный анализ регуляторных систем и контроль посредством обратной связи у людей
- 3.2. Моделирование нормального и патологического процессов старения
 - 3.2.1. Количественный анализ влияния аллостатической нагрузки на процессы старения и выживания
 - 3.2.2. Изучение эффекта окисления и нагрузки, обусловленной возрастающим оксидативным стрессом, выраженного функцией от возраста
 - 3.2.3. Моделирование здоровых организмов
 - 3.2.4. Моделирование возраст-специфичной смертности
 - 3.2.5. Моделирование различных заболеваний, связанных с возрастом
- 3.3. Старение и оптимальность биологических систем
 - 3.3.1. Математическое моделирование эволюционно оптимальных стратегий для развития, репродукции и выживания
 - 3.3.2. Математическое моделирование индивидуальных паттернов реализации эволюционно оптимальных стратегий с использованием индивидуальных данных о репродукции и продолжительности жизни (откладывание яиц дрозофилой)
 - 3.3.3. Математическое моделирование зарождения долгоживущих видов как следствие индивидуальных особенностей распределения ресурсов
 - 3.3.4. Математическое моделирование индивидуальных и популяционных механизмов репродуктивного и пост-репродуктивного распределения ресурсов с точки зрения оптимальной продолжительности жизни
- 3.4. Математическое моделирование внутренних и внешних эффектов при старении
 - 3.4.1. Внутренние эффекты
 - 3.4.1.1. Нарушенная гомеодинамика
 - 3.4.1.2. Биологическая неверность
 - 3.4.1.3. Пищевые метаболиты
 - 3.4.2. Внешние эффекты
 - 3.4.2.1.
 - 3.4.2.2.
 - 3.4.2.3. Давление эволюционного отбора
 - 3.4.2.4. Изменения окружающей среды
- 3.5. Математические модели старения физиологических систем
 - 3.5.1. Нервная система
 - 3.5.2. Регуляторная система
 - 3.5.3. Биоэнергетика
 - 3.5.4. Возрастные изменения при старении энергетической системы
 - 3.5.5. Клеточное деление и морфогенез
 - 3.5.6. Внутриклеточный транспорт
 - 3.5.7. Система контроля онтогенеза



- 3.5.8. Кроветворение
- 3.5.9. Репродуктивная система
- 3.5.10. Гормональная система
- 3.6. Разработка виртуальных моделей старения
 - 3.6.1.
- 3.7. Математическое моделирование продолжительности жизни и долголетия
 - 3.7.1. Разработка моделей для предсказания продолжительности жизни в модельных организмах
 - 3.7.1.1. Определение детерминирующих генетических факторов
 - 3.7.1.2. Влияние изменений окружающей среды на продолжительность жизни
 - 3.7.1.3. Влияние улучшения здравоохранения на продолжительность жизни
 - 3.7.2. Математические модели здоровой и продолжительной жизни (
 - 3.7.2.1. Разработка возраст-специфичных биологических индексов
 - 3.7.2.2. Математическое моделирование биологического возраста
 - 3.7.2.3. Влияние физической/умственной неполноценности на продолжительность жизни
 - 3.7.2.4. Математические модели гормезиса
 - 3.7.2.5. Ограничение калорий (в питании)
 - 3.7.2.6. Репродуктивные ограничения
 - 3.7.2.7. Генетические модификации
 - 3.7.2.8. Влияние социо-экономических, культуральных, этнических и религиозных факторов на продолжительность жизни

(B) АСПЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ И КОММЕРЧЕСКОЙ ЦЕННОСТЬЮ

- B.1. РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ, ПОТЕРИ ЗДОРОВЬЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ**
 - 1.1. Разработка компьютерной методологии моделирования процессов старения
 - 1.1.1. Анализ специализированных компьютерных языков и систем для моделирования процессов старения (Simula, SBML и другие)
 - 1.1.2. Разработка компьютерных моделей старения у людей и животных на основе эволюционных принципов
- B.2. РАЗРАБОТКА НА ОСНОВЕ ВЫШЕПРИВЕДЕННЫХ ДАННЫХ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ, КОМПЬЮТЕРНОЙ ТЕХНИКИ И УДОБНЫХ ДЛЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ «ПАКЕТОВ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ», ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ АКАДЕМИЧЕСКИХ ИНСТИТУТОВ И ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ**
- B.3. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ДЛЯ ЭКСТРАПОЛЯЦИИ НА ЧЕЛОВЕКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО УДЛИННЕНИЮ ЖИЗНИ У ЖИВОТНЫХ**

ПЕРСПЕКТИВЫ БИОИНФОРМАТИКИ В ИЗУЧЕНИИ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА

БИОИНФОРМАТИКА ПОЯВИЛАСЬ как мощный инструмент, помогающий экспериментаторам не только в рассмотрении больших объемов данных и производстве сложных расчетов, но и в составлении прогнозов в отношении будущих тенденций. Поколение биоинформационных ресурсов использует большой набор алгоритмов машинного осмысления и нейронных сетей для прогнозирования сложных взаимодействий и распознавания паттернов. Использование инструментов биоинформатики в исследовании проблем старения обладает большим потенциалом для развития данной области, а также для прогнозирования в еще неизученных областях увеличения продолжительности жизни. И наконец, ожидается, что биоинформатика станет частью осуществляемых в настоящее время более масштабных исследований в области системной биологии, которые объединят лабораторных исследователей и компьютерных специалистов.

(А) ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.1. УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ

- 1.1. Наличие большого числа репозиториям различного характера и содержания
 - 1.1.1. Базы данных ДНК
 - 1.1.2. Базы данных РНК
 - 1.1.3. Базы данных белков
 - 1.1.4. Базы данных по сетям белковых взаимодействий (СБВ)
 - 1.1.5. Базы данных по сетям регулятивных генов (ДНК-микрочипы)
 - 1.1.6. Эволюционные сравнительные базы данных
- 1.2. Наличие различных моделей старения животных (в дополнение к моделям культуры клеток человека), из которых получают большое количество сравнительных данных для сравнения в области сравнительной биоинформатики. К хорошо известным модельным животным для изучения проблем старения относятся:
 - 1.2.1. Модель мышь/крыса
 - 1.2.2. *C. elegans* модель (круглый червь)
 - 1.2.3. Модель *Podospora sp.* (грибы)
 - 1.2.4. *Saccharomyces cerevisiae* (дрожжи или одноклеточные грибы)
 - 1.2.5. *Drosophila melanogaster* (фруктовая муха)
 - 1.2.6. Нечеловеческие приматы, например, шимпанзе, обезьяны
 - 1.2.7. Птицы, например, деревенская ласточка (*Hirunda rustica*) и мухоловка-белошейка
- 1.3. Инструменты глубинного анализа текста и другие биоинформационные инструменты и базы данных могут быть приспособлены для изучения старения. Например:
 - 1.3.1. iHOP
 - 1.3.2. NetAGE
 - 1.3.3. KEGG
 - 1.3.4. EXCERBT
 - 1.3.5. SENNA
 - 1.3.6. BLAST
- 1.4. Наличие баз данных, специально предназначенных для использования биогеронтологами.
 - 1.4.1. Балтиморское лонгитюдное исследование старения
 - 1.4.2. BodyMap
 - 1.4.3. GeneCards
 - 1.4.4. HPRD

- 1.4.5. PDB
- 1.4.6. SAGE KE
- 1.4.7. Swiss-Prot
- 1.4.8. EMBL
- 1.4.9. База данных теломер

- 1.5. Специальные анализы, давшие некоторую информацию по картине старения, но возможно, нуждающиеся в некотором дополнении, включая:
 - 1.5.1. Транскрипционное регулирование старения
 - 1.5.2. Филогенетический футпринтинг
 - 1.5.3. Сравнительная геномика
 - 1.5.4. Сравнительная протеомика
 - 1.5.5. ДНК-микрочипы
 - 1.5.6. Анализ микро-РНК
 - 1.5.7. Малые интерферирующие РНК – сайленсинг генов

А.2. ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РАЗРЕШЕНИЯ

- 2.1. Может ли сравнительная геномика помочь в изучении старения человека?
- 2.2. Существуют ли какие-либо новейшие механизмы функционирования генома?
- 2.3. Как осуществить интегрированный анализ молекулярных регулирующих систем?
- 2.4. Как соединить внешние и внутренние факторы старения и картировать взаимодействие человека с внутренней и внешней микробиотой?

А.3. НЕОБХОДИМОСТЬ УСТАНОВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Разработка новых методов и алгоритмов для анализа
 - 3.1.1. для сравнительного анализа данных с шумовым загрязнением
 - 3.1.2. для поиска ассоциаций между разными типами полиморфизма и предполагаемой продолжительностью жизни
 - 3.1.3. для анализа исходных данных и, в частности, методов для получения информации о модификациях белков с помощью масс-спектров и геномов
 - 3.1.4. для поиска регуляторных сигналов в результатах SELEX
- 3.2. Разработка методов анализа геномной информации:
 - 3.2.1. для поиска таких регуляторных элементов как энхансеры и промоторы
 - 3.2.2. для сравнительного анализа регуляторных элементов
 - 3.2.3. для поиска мишеней микро-РНК
 - 3.2.4. для поиска возможных новых механизмов регулирования РНК, в частности, слайсинга и модификации структуры хроматина



- 3.2.5. для сравнительного анализа последовательностей белков с целью определения возможных участков пост-трансляционной модификации и взаимодействия между белками
- 3.2.6. для анализа сетей взаимодействий между белками
- 3.2.7. для поиска и прогнозирования участков связывания ядер
- 3.2.8. для выполнения интегрированного анализа функционирования геномов с учетом всей информации об участках связывания ядер, участках связывания транскрипционного фактора, участках связывания, метилировании ДНК и т.д.
- 3.3. Поиск новых механизмов функционирования геномов и экспериментального тестирования прогнозируемых механизмов
 - 3.3.1. для регулирующего слайсинга новых систем, основанного на известных или новых классах малых РНК. На данной стадии имеются косвенные подтверждения того, что такое регулирование может быть возможным
 - 3.3.2. для возможного участия малых РНК в метилировании геномов и ремоделировании хроматина
- 3.4. Интегрированный анализ молекулярных регуляторных систем
 - 3.4.1. Информация о разных видах регуляторных взаимодействий должна быть собрана в регуляторные сети и каскады, включающие все известные уровни:
 - 3.4.1.1. эпигенетический (метилирование ДНК, ремоделирование хроматина)
 - 3.4.1.2. основанный на транскрипции (промоторы, энхансеры, полиаденилирование, взаимодействие со структурами хроматина), включая транскрипцию регуляторных РНК,
 - 3.4.1.3. Сплайсинговый (регулирование альтернативного сплайсинга)
 - 3.4.1.4. Трансляционный (регулирование на уровне микро-РНК),
 - 3.4.1.5. Пост-трансляционный (пост-трансляционной модификации белков)
 - 3.4.1.6. Компартментализация (транспортировка белков и РНК в разные компартменты клетки)
 - 3.4.1.7. Стабильность макро-молекул (белки и РНК)
 - 3.4.2. Регуляторные сети должны быть восстановлены на основе всей доступной информации
 - 3.4.3. Для описания регуляторных сетей должен быть разработан соответствующий язык.
 - 3.4.4. Должна быть прогнозирована реакция сети на внешнее воздействие. Результаты прогнозирования следует сравнивать с наблюдениями, когда это возможно.
 - 3.4.5. Необходимо определить проблемные места в регуляторных сетях для определения наиболее чувствительных мест как положительных (мишени для коррективки), так и отрицательных.
- 3.5. Соединение внешних и внутренних факторов старения и картирование взаимодействия человека с внутренней и внешней микробиотой для исследования

- 3.5.1. Разнообразие симбиотических микроорганизмов, живущих в желудке и пищеварительном тракте.
- 3.5.2. Метаболическая реконструкция метагеномов.
- 3.5.3. Разнообразие метагеномов внутри популяций и между популяциями.
- 3.5.4. Возможное взаимодействие между метагеномами и геномами человека.
- 3.5.5. Внутриклеточные симбионты и паразиты и их взаимодействие с геномом
- 3.6. Разработка баз данных и веб-служб – с акцентом на доступность и простоту использования

(Б) ПРИКЛАДНЫЕ И КОММЕРЧЕСКИ-ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ

Б.1. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ГЕНОМИКА

- 1.1. Разработка методов секвенирования следующего поколения и массовое снижение цен могут привести к появлению персонализированного секвенирования генов/генома
- 1.2. Консультирование рынка в целях просвещения и объяснения информации о геномах и ее воздействии
- 1.3. Регуляторное развитие рынка для развития и контроля безопасности генетической информации

Б.2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ/ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПРИНЯТИЯ ПРЕВЕНТИВНЫХ МЕР

Б.3. БОЛЬШОЙ АССОРТИМЕНТ ЛЕКАРСТВ ПРОТИВ СТАРЕНИЯ, ОСНОВАННЫЙ НА НАУЧНЫХ И СРАВНИТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ

- 3.1. Ускоренный поиск лекарств против старения
- 3.2. Эффективное и этнически-ориентированное лечение против старения
- 3.3. Прогнозирование продолжительности жизни и программное обеспечение для прогнозирования состояния здоровья

Б.4. РАЗРАБОТКА НОВЕЙШИХ БАЗ ДАННЫХ

- 4.1. Рынок для хранения баз данных
- 4.2. Рынок для хранения баз данных
- 4.3. Информационные кластеры, которые могут быть лицензированы для других дисциплин и пользователей

Б.5. РАЗРАБОТКА НОВЫХ АНАЛИТИЧЕСКИХ ИНСТРУМЕНТОВ



Организатор программы

Михаил Батин

председатель попечительского совета Благотворительного Фонда поддержки научных исследований «Наука за продление жизни»
mi20022@yandex.ru

Координаторы:

Suresh Rattan

Prof., Department of Molecular Biology
Aarhus University
(Aarhus, Denmark)
rattan@mb.au.dk

Елена Кокурина

+7 985 139 5088
longevity.foundation@gmail.com

Ольга Мартынюк

+7 911 756 0745
anti.starenie@gmail.com

Разработчики:

Владимир Анисимов

профессор, доктор медицинских наук, президент Геронтологического общества при РАН, НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздравсоцразвития РФ (Санкт-Петербург)

Владислав Баранов

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург)

Rajiv Vaid Basaiawmoit

PhD, Department of Molecular Biology
Aarhus University (Aarhus, Denmark)

Александр Вайсерман

доктор медицинских наук, Институт геронтологии АМН Украины (Киев)

Алексей Волчецкий

кандидат медицинских наук, доцент, фонд «Наука за продление жизни» (Москва)

Дэвид Гемс

руководитель лаборатории C.elegans Aging Института здорового старения, Лондонский Университетский Колледж (Великобритания)

Надежда Гончарова

доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии РАМН

Лариса Дзеранова

доктор медицинских наук, Эндокринологический научный центр РАМН (Москва)

Роман Зиновкин

кандидат биологических наук, Центр Митоинженерии МГУ (Москва)

Сергей Киселев

доктор биологических наук, профессор, Институт общей генетики РАН (Москва)

Михаил Киселевский

доктор медицинских наук, профессор, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Василий Манских

НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозёрского МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва)

Галина Мельниченко

член-корр. РАМН, Эндокринологический научный центр РАМН (Москва)

Стивен Мингер

Директор лаборатории биологии стволовых клеток Центра возраст зависимых заболеваний Вольфсона Лондонского Королевского Колледжа (Великобритания)

Андрей Миронов

доктор биологических наук, МГУ (Москва)

Анатолий Михальский

кандидат технических наук, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН (Москва)

Алексей Москалёв

доктор биологических наук, Институт биологии Коми Научного Центра Уральского отделения РАН (Сыктывкар)

Василий Новосельцев

доктор технических наук, профессор, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН (Москва)

Екатерина Пигарова

кандидат медицинских наук, Эндокринологический научный центр РАМН (Москва)

Игорь Попов

кандидат биологических наук, СПбГУ (Санкт-Петербург)

Suresh Rattan

Prof., Department of Molecular Biology
Aarhus University
(Aarhus, Denmark)

Евгения Селькова

доктор медицинских наук, Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского (Москва)

Ирина Спивак

кандидат биологических наук, Институт цитологии РАН, (Санкт-Петербург)

Елена Терёшина

доктор биологических наук, Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава РФ (Москва)

Claudio Franceschi

Prof., Department of Experimental Pathology University of Bologna (Bologna, Italy)

Александр Штиль

доктор медицинских наук, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)



Фонд поддержки научных исследований
«НАУКА ЗА ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНИ»

119071 Москва, Ленинский проспект, 15, офис 225

Тел.: +7 (495) 748-69-37

longevity.foundation@gmail.com

<http://www.scienceagainstaging.com>